



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA DIVISIÓN DE  
ESTUDIOS DE POSGRADO  
ESPECIALIDAD EN REUMATOLOGÍA**

Instituto Nacional de Cardiología  
"Ignacio Chávez"

**FRECUENCIA ANUAL DE ARTRITIS REUMATOIDE EN UNA  
UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS CORONARIOS: 13 AÑOS DE  
SEGUIMIENTO EN UN CENTRO DE REFERENCIA NACIONAL**

**TESIS**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN  
**REUMATOLOGÍA**

PRESENTA:

**Marisol Xochiquetzal Aguilar Manuel**

Tutor de tesis

**Laura Aline Martínez Martínez**

Co-tutor de tesis

**Héctor González Pacheco**

Ciudad Universitaria, CD., Julio 2019



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## AGRADECIMIENTOS

*Agradezco a Dios, porque siempre ha estado a mi lado guiando mi camino y brindandome la fuerza necesaria para cotinuar mirando siempre hacia adelante.*

*Agradezco a mi familia, por su amor y apoyo incondicional:*

*Margarita Manuel Aldama*

*Rosa Aguilar Manuel*

*Ismael Aguilar Fabián*

*Agradezco a mis maestros, porque han orientado con paciencia mi trayectoria profesional:*

*Dr. Luis Humberto Silveira Torre*

*Dra. Laura Aline Martinez Martinez*

*Dr. Omar Eloy Muñoz Monroy*

## ÍNDICE

I.	Resumen.....	5
II.	Introducción.....	8
III.	Planteamiento del problema.....	30
IV.	Justificación.....	31
V.	Pregunta de investigación .....	32
VI.	Hipótesis .....	33
VII.	Objetivos .....	34
VIII.	Metodología.....	35
IX.	Análisis estadístico .....	39
X.	Resultados .....	40
XI.	Discusión.....	48
XII.	Conclusiones.....	51

XIII. Anexos .....	52
XIV. Bibliografía .....	65

## **I. RESUMEN**

**Título:** Frecuencia anual de artritis reumatoide en una unidad de cuidados intensivos coronarios: 13 años de seguimiento.

**Antecedentes / Propósito:** Los pacientes con artritis reumatoide tienen un riesgo 1.5 a 3 veces mayor de desarrollar eventos cardiovasculares (Solomon DH, et al. *Circulation*. 2003; 107 (9): 1303-7). El Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez es un centro nacional de referencia para las enfermedades cardiovasculares en México. El objetivo principal de este estudio fue determinar la frecuencia anual de pacientes con artritis reumatoide que requieren hospitalización en nuestra Unidad de Cuidados Intensivos Coronarios (CICU) en los últimos 13 años. Además, describimos las características demográficas y clínicas de este grupo de pacientes con artritis reumatoide y las enfermedades cardiovasculares asociadas.

**Métodos:** Se trata de un estudio de vida real en un hospital de un solo centro que incluyó a 21042 pacientes que ingresaron al menos un día en la UCIC desde el 1 de enero de 2006 hasta el 31 de diciembre de 2018. La frecuencia anual de los pacientes con artritis reumatoide de acuerdo a los criterios ACR de 1987 se identificaron en ese periodo. Se realizó el análisis descriptivo de las características clínicas, demográficas y socioeconómicas. Se utilizó la versión 23.0 de SPSS para los análisis.

**Resultados:** En todo el período, 35 pacientes fueron hospitalizados en la UCIC. La frecuencia anual de artritis reumatoide fue de 0.15 casos por 1000 pacientes/año ingresados en la UCIC de 2006 a 2009, 1.4 casos de 2010 a 2012, 2.3 casos de 2013 a 2015 y 3.2 de 2016 a 2018. Noventa y cuatro por ciento de los pacientes eran seropositivos. El 66% eran mujeres y la edad promedio fue de 63 años (rango intercuartil, 55 a 75 años). El promedio de DAS28 fue de  $3.6 \pm 1.3$  en la evaluación reumatológica disponible. Al menos una manifestación extraarticular estuvo presente en el 44% de los pacientes (nódulos reumatoides, epiescleritis, afectación pulmonar). Con respecto al tratamiento para la artritis reumatoide, el 51% de los pacientes tenían glucocorticoides, 51% AINE, 46% metotrexato, 32% antimaláricos y 44% otros FARME sintéticos. El síndrome coronario agudo estuvo presente en el 44% con predominio del infarto al miocardio con elevación del segmento ST. Las comorbilidades asociadas fueron hipertensión 44%, dislipidemia 22%, diabetes 14% y obesidad 11%. Otros factores de riesgo como el tabaquismo y el alcoholismo se encontraron en 14% y 11%, respectivamente. El desenlace fatal se observó en el 25% de los pacientes. El 100% de los pacientes no tenían acceso a FARME biológicos y el 89% calificó en el sistema de clasificación socioeconómica institucional con bajos ingresos económicos familiares.

**Conclusión:** Este estudio muestra tendencia al alza en la frecuencia anual de pacientes con artritis reumatoide en la CICU en los últimos 13 años en nuestra población. El tratamiento individual de la artritis reumatoide debe centrarse en la reducción de la inflamación y en el control de los factores de riesgo para prevenir el incremento de la enfermedad cardiovascular en pacientes con artritis reumatoide. Se necesitan más estudios prospectivos para dilucidar este hallazgo en poblaciones de riesgo.

## **ABSTRACT**

**Title:** Annual Frequency of Rheumatoid Arthritis in a Coronary Intensive Care Unit: 13 years-follow up

**Background/Purpose:** Rheumatoid arthritis patients have 1.5 to 3 times higher risk of developing cardiovascular events (Solomon DH, et al. *Circulation*. 2003;107(9):1303-7). The National Institute of Cardiology Ignacio Chávez is a national reference center for cardiovascular diseases in Mexico. The main purpose of this study was to determine the annual frequency of patients with rheumatoid arthritis who requires hospitalization at our Coronary Intensive Care Unit (CICU) in the last 13 years. Besides, we described the demographic and clinical features of this group of patients with rheumatoid arthritis and comorbid cardiovascular disease.

**Methods:** This is a hospital-based real-life study from a one single center that included 21042 patients who were admitted at least one day at the CICU from January 1<sup>st</sup>, 2006 to December 31<sup>st</sup>, 2018. Annual frequency of patients with rheumatoid arthritis according 1987 ACR criteria was identified in that period. Descriptive analysis of clinical, demographic and socioeconomic characteristics was reported. SPSS version 23.0 was used for the analyses.

**Results:** In the entire period 35 patients were hospitalized at the CICU. The annual frequency of rheumatoid arthritis was 0.15 cases per 1000 admitted patients to CICU per year from 2006 to 2009, 1.4 cases from 2010 to 2012, 2.3 cases from 2013 to 2015 and 3.2 from 2016 to 2018. Ninety-four percent of patients were seropositive, 66% were female and the average age was 63 years-old (IQR, 55–75). The media DAS28 was  $3.6 \pm 1.3$  at the available rheumatologic assessment. At least one extra-articular manifestation was present in 44% of patients (rheumatoid nodules, episcleritis, pulmonary involvement). Regarding treatment for rheumatoid arthritis, ongoing glucocorticoid patients was 51%, AINE 51%, methotrexate 46%, antimalarial 32% and other synthetic DMARDs 44%. Acute coronary syndrome was present in 44% with predominance of ST-segment elevation myocardial infarction. The concomitant comorbidity was 44% hypertension, 22% dyslipidemia, 14% diabetes and 11% obesity. Other risk factors as smoking and alcoholism were found in 14% and 11%, respectively. Fatal outcome was observed in 25% patients. The 100% of patients has no access to biological DMARDs and 89% qualified in the institutional socioeconomic classification system as low family economic income.

**Conclusion:** This study shows tendency to increase the annual frequency of patients with rheumatoid arthritis at the CICU in the last 13 years in our population. The individual treatment of rheumatoid arthritis should focus on the reduction of inflammation as well as the control of risk factors to prevent the upward trend of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. More prospective studies in are needed to elucidate this finding in risk populations.

## ABREVIATURAS

<b>AR</b> artritis reumatoide	<b>JAK</b> janus kinasa
<b>ACPA</b> anticuerpos anti peptido ciclico citrulinado	<b>LDL</b> lipoproteinas de alta densidad
<b>ADN</b> ácido desoxirribonucleico	<b>MHC</b> complejo mayor de histocompatibilidad
<b>ACR</b> Colegio Americano de Reumatología	<b>MMP</b> metaloproteinasa
<b>APs</b> artritis psoriásica	<b>MTX</b> metotrexato
<b>BCG</b> vacuna Bacillus-Calmette-Guérin	<b>NYHA</b> asociación del corazón de Nueva York
<b>EULAR</b> Liga Europea contra el reumatismo	<b>PCR</b> proteína C reactiva
<b>EA</b> espondilitis anquilosante	<b>PPD</b> prueba cutánea de tuberculina
<b>ECV</b> enfermedad cardiovascular	<b>RNA</b> ácido ribonucleico
<b>FR</b> factor reumatoide	<b>ROS</b> especies reactivas de oxígeno
<b>FLS</b> fibroblastos similares a sinoviocitos	<b>SCA</b> síndrome coronario agudo
<b>FARME</b> farmaco modificador de la enfermedad reumática	<b>STAT</b> transductor de señal y activador de la transcripción
<b>FARMEb</b> farmaco modificador de la enfermedad reumática biológico	<b>TB</b> tuberculosis
<b>FARMEsc</b> farmaco modificador de la enfermedad reumática sintético convencional	<b>TBL</b> tuberculosis latente
<b>FARMEsd</b> farmaco modificador de la enfermedad reumática sintético dirigido	<b>TNF</b> factor de necrosis tumoral
<b>GC</b> glucocorticoide	<b>VEB</b> virus de Epstein Barr
<b>HDL</b> lipoproteinas de baja densidad	<b>VHB</b> virus de hepatitis B
<b>HLA</b> antígeno humano leucocitario	<b>VHC</b> virus de hepatitis C
<b>IL</b> interleucina	<b>VPH</b> virus del papiloma humano
<b>IGRA</b> ensayo de liberación de interferón gamma	<b>VSG</b> velocidad de sedimentación globular
<b>ICC</b> insuficiencia cardiaca congestiva	



## II. INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad crónica e inflamatoria de las articulaciones de naturaleza autoinmune, caracterizada por autoanticuerpos contra la inmunoglobulina G (IgG; como el factor reumatoide (FR)) y las proteínas citrulinadas (es decir, anticuerpos contra el péptido cíclico citrulinado (ACPA))<sup>1</sup>. De hecho, aunque los autoanticuerpos son una característica importante de la AR (AR seropositiva), algunos individuos son negativos para estos autoanticuerpos (AR seronegativa). Por lo tanto, es una enfermedad compleja que también involucra factores ambientales, para finalmente desencadenar la enfermedad en individuos genéticamente susceptibles <sup>2</sup>.

### **EPIDEMIOLOGÍA**

La mayoría de los estudios epidemiológicos en AR se han realizado en países occidentales. Estos estudios en general han mostrado una prevalencia de AR en el rango de 0.5-1.0% en individuos blancos<sup>2,3</sup>. En otras razas como de origen africano como por ejemplo en Kinshasa, República Democrática del Congo, la prevalencia fue del 0.6% en la población negra general y del 0.9% en individuos negros mayores de 18 años, lo que parece ser similar a los números reportados en los países occidentales<sup>4</sup>.

Por otro lado, la prevalencia de la AR difiere entre las etnias. Se ha observado una alta prevalencia entre 5–6% reportado en poblaciones nativas americanas. Las razones de prevalencia que se han encontrado son 0.45, 0.69 y 1.02 para las mujeres de ascendencia hispana, asiática y afroamericana, respectivamente, en comparación con las mujeres blancas<sup>5</sup>.

En nuestro país no habido estudios grandes de tipo epidemiológico. El mayor esfuerzo para conocer la epidemiología de las enfermedades reumáticas en México se realizó por Pelaéz-Ballestas en el 2011, aplicando la metodología COPCORD en cinco regiones de nuestro país. En ese estudio se reportó que la AR tiene una prevalencia general de 1.6% (95% CI 1.4-1.8), siendo más frecuente en mujeres 2.09 (1.83-2.36) y en hombres de 0.85 (0.65-1.06). También se reportaron diferencias en las poblaciones estudiadas, se evidenció una

prevalencia en la Ciudad de Nuevo León de 0.7 (0.5-1.0), en Yucatán de 2.8 (2.3-3.3), en Sinaloa de 1.8 (1.4-2.2), en Chihuahua de 1.9 (1.3-2.7) y la Ciudad de México de 1.0 (0.7-1.4)<sup>116</sup>.

Respecto a la incidencia de la AR, un reto a considerar es la posibilidad de aplicar los criterios de 1987 o bien los del 2010, así como, las diferentes poblaciones donde se estudia, de tal manera que esto hace que los estudios de prevalencia e incidencia no sean directamente comparables entre sí.

## **FACTORES DE RIESGO**

Actualmente se sabe que existen diversos factores de riesgo que están involucrados en el desarrollo de la AR, los cuales incluyen la genética, el sexo femenino y los factores ambientales. Los factores de riesgo ambientales que se han propuesto incluyen el tabaquismo, la exposición a sílice, los agentes infecciosos, la deficiencia de vitamina D, la obesidad y los cambios en la microbiota.

**Genética.** Existe un fuerte componente genético en la AR. Los estudios de gemelos han estimado que la heredabilidad (la proporción de la variación fenotípica que se debe a la variación genética en una población) de la AR es de 60%<sup>6</sup>. Esto se refiere a pacientes con AR que son positivos para ACPA<sup>7</sup>, mientras que las estimaciones en la enfermedad seronegativa son más bajas<sup>7</sup>. Sin embargo, los gemelos idénticos muestran una concordancia de la enfermedad de solo 12-15%, lo que indica que los factores no codificantes juegan un papel importante en la susceptibilidad.

Los loci específicos del antígeno leucocitario humano de clase II (HLA; también conocido como complejo mayor de histocompatibilidad (MHC)), codifican moléculas de MHC que pueden contener al epítipo compartido. El epítipo compartido es un conjunto de aminoácidos específico, codificado por algunos alelos del locus relacionado con el antígeno HLA (DR), especialmente HLA-DRB1\*01 y HLA-DRB1\*04, que están significativamente asociados con el riesgo de desarrollar AR<sup>8</sup>. Sin embargo, también se han identificado otros loci de riesgo con asociaciones más débiles, la mayoría de los cuales están asociados con

vías inmunes e inflamatorias. Los estudios de asociación de todo el genoma, han identificado más de 100 loci que contienen diversas variantes de susceptibilidad a la AR<sup>9,10</sup>.

Otro punto interesante, son las diferencias genéticas entre la AR ACPA positiva y la ACPA negativa. Por ejemplo, las variantes en HLA-DRB1, PTPN22, BLK, ANKRD55 e IL6ST se asocian con AR independientemente del estado serológico, mientras que AFF3, CD28 y TNFAIP3 se encuentran solo en AR seropositiva, a diferencia de PRL y NFIA que solo se encuentran en la AR seronegativa<sup>11,12</sup>.

**Epigenética.** La epigenética, que incluye la metilación del ADN y la acetilación de histonas, puede tener un papel en el desarrollo de la AR. En los estudios de gemelos monocigóticos discordantes para la AR, la metilación del ADN en EXOSC1 (que codifica una proteína implicada en la degradación del ARN) difiere entre el gemelo afectado y el no afectado<sup>13</sup>. El estudio de metilación del ADN más grande en individuos con AR no relacionados, identificó nueve grupos con un patrón de metilación diferencial en la región HLA en comparación con los controles sanos, lo que sugiere que el efecto genético de las variantes de riesgo de HLA actúa, en parte, en virtud de la metilación del ADN alterado<sup>14</sup>. La metilación del ADN proporciona un mecanismo a través del cual los factores ambientales pueden inducir cambios en la actividad celular. Por ejemplo, en los fumadores, los niveles de metilación fueron más altos en las personas con AR y ACPA positivo que portaban el alelo de riesgo HLA-DRB1, en comparación con los que no portaban el alelo de riesgo; esta diferencia en la metilación no se observó en los no fumadores<sup>15</sup>. Dos estudios han informado que se producen diferentes patrones de metilación y transcripción de ADN en sinoviocitos similares a fibroblastos (FLS) de diferentes articulaciones en pacientes con AR; este hallazgo puede proporcionar un mecanismo para explicar por qué la AR tiende a ser simétrica y afecta algunas articulaciones más severamente que otras<sup>16</sup>.

**Género.** Se sabe que las mujeres tienen dos o tres veces más probabilidades de desarrollar AR que los hombres<sup>17</sup>, además que el riesgo acumulado para desarrollar AR de inicio en el adulto, se ha estimado aproximadamente en 3.6% para las mujeres y 1.7% para los hombres<sup>18</sup>. La mayor frecuencia de AR en las mujeres se atribuye, en parte, a los efectos estimulantes del estrógeno en el sistema inmune; sin embargo, el papel de los factores hormonales en el desarrollo de la AR sigue siendo controvertido<sup>19</sup>.

En las mujeres, la nuliparidad a menudo aumenta el riesgo de AR, mientras que el embarazo frecuentemente se asocia con remisión de la enfermedad, aunque los brotes son comunes en el período posparto. En las mujeres, la AR con mayor frecuencia se vuelve sintomática alrededor de la mediana edad o en el momento de la menopausia.

Por otro lado, los hombres tienen un inicio tardío de la enfermedad, tienen además mayor probabilidad de ser positivos para el FR y tener títulos más altos de ACPA<sup>20</sup>.

**Tabaquismo.** Fumar aumenta el riesgo de AR de forma gradual, con una duplicación del riesgo entre los fumadores actuales con un historial de 20 años de consumo de tabaco en comparación con los no fumadores<sup>21,22</sup>. La asociación entre el consumo de tabaco y la AR es más fuerte o incluso restringida a la enfermedad ACPA positiva en individuos con al menos una copia del epítipo compartido. De hecho, la interacción entre el epítipo compartido y el tabaquismo puede aumentar el riesgo en 20 veces o más en comparación con los no fumadores que no portan el epítipo compartido<sup>23</sup>. El tabaquismo se asocia con mayores niveles de citocinas proinflamatorias y mayor actividad de la enfermedad de AR<sup>24</sup>.

**Inhalación de polvo.** Un factor de riesgo ambiental como la exposición a la sílice se asocia con un incremento para el desarrollo de AR<sup>25</sup>. Un hecho relevante fue el estudio de los bomberos y otros servicios de emergencia expuestos al polvo en el sitio de colapso del World Trade Center en el 2001 en Nueva York, Estados Unidos. En este estudio se encontró un mayor riesgo de enfermedades autoinmunes sistémicas, incluida la AR. El polvo contenía cemento pulverizado, sílice, asbesto, fibras de vidrio y otros materiales. Esta asociación se observó tanto para la AR positiva para ACPA como para la AR negativa<sup>26</sup>.

**Microbiota.** La enfermedad periodontal también se asocia con un mayor riesgo de desarrollar AR<sup>27</sup>. Aunque la enfermedad periodontal y la AR parecen clínicamente muy distintas, sus patogenias tienen similitudes con la inflamación crónica y las erosiones óseas inflamatorias. Un dato curioso es que se cree que la asociación entre la AR y la enfermedad periodontal está mediada en parte por la microbiota oral (*Porphyromonas gingivalis* y *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*)<sup>28,29</sup>.

Además de la microbiota periodontal, la microbiota intestinal puede desempeñar un papel importante en la enfermedad, y la diversidad de la microbiota intestinal disminuye en

individuos con AR en comparación con la población general. Curiosamente, los niveles intestinales de *Prevotella copri* parecen determinar la enfermedad temprana, ya que esta bacteria es más común en pacientes no tratados con AR de inicio reciente que en aquellos con AR establecida o en aquellos que no tienen AR<sup>30</sup>.

Con respecto a los virus, el papel de la infección por parvovirus B19 en la AR aún no se ha dilucidado por completo<sup>31</sup>, pero la infección por el virus Chikungunya, que generalmente conduce a un cuadro clínico de poliartralgias de inicio agudo, en ocasiones puede progresar a patologías similares a la AR<sup>32</sup>. Por otro parte, la infección por el virus de Epstein-Barr (VEB) se ha asociado con la AR y otros trastornos autoinmunes<sup>33</sup>.

**Mortalidad.** La enfermedad cardiovascular es la causa más común de muerte prematura en personas con AR. Los pacientes con AR tienen altas tasas de prevalencia de factores de riesgo cardiovascular. Se ha informado que las tasas de hipertensión, diabetes mellitus, hiperlipidemia y obesidad son del 18,6%, 6,0%, 9,9% y 4,4%, respectivamente<sup>34</sup>. Sin embargo, con las estrategias de tratamiento actuales, ya no se observa mortalidad prematura<sup>35</sup>.

## ETIOPATOGENIA

La sinovial cumple dos funciones principales en la homeostasis: producir lubricantes que permitan que las superficies del cartílago funcionen en un entorno de baja fricción y proporcionar nutrientes al cartílago, que carece de su propio suministro de sangre.

Una membrana sinovial sana es una estructura bastante delicada con un revestimiento íntimo compuesto por sinoviocitos similares a macrófagos, FLS y un revestimiento compuesto por fibroblastos, adipocitos, vasos sanguíneos y células inmunes dispersas.

El revestimiento íntimo no es una barrera en el sentido tradicional porque carece de una membrana basal y de uniones estrechas, es permeable y permite el tráfico relativamente libre de células y proteínas hacia el líquido sinovial<sup>36</sup>.

Dos cambios patogénicos clave en la membrana sinovial son evidentes en la AR. El primero, el revestimiento íntimo se expande debido a un aumento y activación de ambos tipos de sinoviocitos, que son una fuente prominente de citocinas y proteasas. Los sinoviocitos de tipo macrófago producen una variedad de citocinas proinflamatorias, que incluyen IL-1, IL-6, factor de necrosis tumoral (TNF) y otros. Aunque los FLS expresan IL-6, su característica más destacada es la producción de MMP y mediadores de moléculas pequeñas como las prostaglandinas y los leucotrienos<sup>37</sup>.

El segundo cambio asociado con la AR es la infiltración de células inmunes adaptativas en la sublínea sinovial. Aproximadamente la mitad de las células, son células T con memoria CD4 + que pueden infiltrarse difusamente en el tejido, en 15 a 20% de los pacientes, forman centros germinales ectópicos en los que proliferan las células B maduras, se diferencian y producen anticuerpos. Las células B, plasmablastos y células plasmáticas también están presentes, muchas de las cuales producen FR o ACPA<sup>38,39</sup>.

El daño al cartílago y al hueso debido a la invasión sinovial en las estructuras articulares adyacentes es un signo cardinal de AR. Las vías involucradas en el daño son probablemente heterogéneas e incluyen mecanismos distintos entre los individuos que tienen ACPA positivo y los que tienen ACPA negativo y tal vez incluso en aquellos que tienen otros autoanticuerpos. Los macrófagos, los neutrófilos (particularmente en el espacio del líquido sinovial) y los mastocitos contribuyen al daño articular mediante la liberación de citocinas y MMP. Sin embargo, el tipo de célula destructiva dominante para el cartílago se considera el FLS100 cadherina-11 positivo, que produce proteasas, sobre todo MMP, como colagenasas y estromelisin<sup>40</sup>. También se observa una alta expresión de estas células, en el sitio de invasión directa al cartílago, en el pannus (un término que describe un frente invasivo y destructivo del tejido sinovial unido a la superficie articular). Los inhibidores endógenos de MMP también se expresan, pero son insuficientes para bloquear la destrucción ósea<sup>40</sup>.

El fenotipo del FLS es agresivo en la AR, lo que contribuye a la destrucción de la matriz local. Este comportamiento se mantiene durante muchos meses si estas células se aíslan de su entorno local y se trasplantan en modelos preclínicos. El mecanismo responsable de este comportamiento solo se entiende parcialmente. Las anomalías en la estructura o

regulación de los genes que codifican el supresor tumoral p53 (TP53), la proteasa 1 específica de sentrina (SENP1) y el homólogo de fosfatasa y tensina (PTEN) podrían contribuir<sup>41,42</sup>.

Las erosiones óseas se deben en gran medida a la maduración y activación de los osteoclastos por el activador del receptor del ligando del factor nuclear  $\kappa$ B (RANK; también conocido como TNFRSF11A) (RANKL; también conocido como TNFSF11) producido por Células T, junto con el TNF, la IL-6 e IL-1, producidas por macrófagos y FLS en el revestimiento sinovial. Los osteoclastos pueden degradar la matriz ósea mineralizada al producir proteasas, incluida la catepsina K, en un microambiente de tejido local único acidificado único<sup>43,44</sup>.

También se ha sugerido que los ACPA interactúan con los péptidos citrulinados (por ejemplo, vimentina citrulinada) expresados por osteoclastos, lo que conduce a la maduración y activación de los osteoclastos y, por lo tanto, se sugiere que los ACPA potencialmente inician el daño articular. Sin embargo, la activación temprana de osteoclastos y el daño articular severo también ocurre en animales con artritis impulsada por TNF en ausencia de autoanticuerpos<sup>45,46</sup>.

Por otro parte, las redes de citocinas integran actividades celulares proinflamatorias que dañan los tejidos en la sinovitis. El papel de las citocinas en la patogénesis de la enfermedad se estableció de manera prominente para el TNF por el advenimiento de agentes dirigidos al TNF en base a estudios previos que aclaran el papel proinflamatorio del TNF en la activación de leucocitos, producción de MMP, angiogénesis y promoción del dolor. Estudios posteriores dirigidos a otras citocinas, especialmente a IL-6, demostraron que la jerarquía de las citocinas en pacientes con AR varía ampliamente<sup>45</sup>.

Las células sinoviales producen citocinas que actúan de forma paracrina o autocrina y pueden mejorar y perpetuar la inflamación en la AR. Por ejemplo, los macrófagos producen citocinas que activan FLS adyacentes, células T y células dendríticas. Estas células a su vez producen citocinas adicionales que pueden activar otras células en el entorno articular. La liberación de IL-8 inducida por ACPA de los osteoclastos podría desempeñar un papel particularmente importante en la enfermedad temprana al impulsar el reclutamiento de

neutrófilos al líquido sinovial y activar y desencadenar respuestas posteriores. Por lo tanto, los circuitos de retroalimentación autónomos aseguran el reclutamiento continuo de nuevas células y, a partir de entonces, mantienen la activación celular y la función efectora inmune y limitan la apoptosis dentro del microambiente<sup>45</sup>.

Aunque los inhibidores endógenos como la proteína antagonista del receptor de IL-1 (IL1RA; también conocida como IL1RN), los receptores de TNF solubles, IL-10 e IL-35 también son producidos localmente por macrófagos, neutrófilos y / o fibroblastos, los niveles son insuficientes para mitigar la respuesta inflamatoria. La hipótesis de la red de citoquinas condujo a la introducción de agentes terapéuticos exitosos dirigidos a IL-6 y al TNF. Por el contrario, los inhibidores de IL-1 e IL-17 tuvieron menos éxito, lo que es indicativo del desafío en la selección de las citocinas pivotaes en medio de redes complejas<sup>47</sup>.

Muchas citocinas, incluidas los miembros de la familia IL-6, los interferones y las citocinas de señalización de la cadena  $\gamma$ , como la IL-15 y la IL-7, envían señales a través de Janus quinasas (JAK) después de unirse a sus receptores de superficie. Los inhibidores de JAK, especialmente los inhibidores de JAK1, evitan la activación del transductor de señal y activador de la transcripción (STAT) en la membrana sinovial y son terapias eficaces contra la AR<sup>48</sup>.

Los estudios de biopsia sinovial muestran que la disminución de STAT1 y STAT3 fosforilados por el inhibidor de JAK tofacitinib se correlaciona con la mejoría clínica<sup>49</sup>. STAT1 y STAT3 son activados por JAK1 y están íntimamente relacionados con la señalización de IL-6. Numerosas vías de señalización adicionales se han dirigido con menos éxito hasta la fecha, incluidas las proteínas quinasas activadas por mitógeno p38 (MAPK), MAPK / ERK quinasa (MEK), bazo tirosina quinasa, Bruton tirosina quinasa y fosfoinositida 3-quinasa<sup>50,51</sup>.

Por lo tanto, la larga ruta que conduce a la AR establecida crea muchas oportunidades para la intervención terapéutica. La diversidad de los procesos biológicos y las respuestas a los agentes dirigidos sugieren que el fenotipo clínico de la AR representa una vía común final en lugar de una sola entidad<sup>52</sup>. Comprender cómo convergen estos mecanismos variables permitirá la personalización del tratamiento de manera más efectiva.



## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de AR es un proceso altamente individualizado dirigido por el reumatólogo. Aunque no existen criterios de diagnóstico, los criterios de clasificación que incluyen manifestaciones clínicas y ensayos serológicos (autoanticuerpos y niveles de reactivos de fase aguda) informan el diagnóstico clínico.

Los algoritmos se pueden utilizar para la evaluación diagnóstica de pacientes que presentan artritis y pueden conducir a un diagnóstico específico o a un diagnóstico de artritis indiferenciada.

Dentro de las manifestaciones articulares la inflamación de la articulación sinovial es la característica clínica clave de la AR y suele ir acompañada de rigidez y sensibilidad matutina en el exámen.

Las articulaciones involucradas en la AR son bastante específicas y distintas de los tipos de participación en otros trastornos articulares, incluidas las articulaciones metacarpofalángicas y la articulación interfalángica proximal de las manos y los pies, y las articulaciones de muñeca, tobillo, codo, hombro, rodilla y cadera. Aunque todas las articulaciones periféricas pueden estar involucradas, la ausencia de involucro en las articulaciones interfalángicas distales y en las articulaciones axiales es sorprendente. La única excepción más importante a esto es la participación de la articulación C1-C2 de la columna vertebral. La AR también se distingue de otras formas de artritis por su naturaleza altamente destructiva, que conduce a la degradación inflamatoria del cartílago y la destrucción del hueso articular y periarticular<sup>53</sup>.

A pesar de estos hallazgos típicos, muchos trastornos imitan la AR, lo que dificulta el diagnóstico diferencial, particularmente en la enfermedad temprana. Estos trastornos incluyen artritis viral, artritis de Lyme, enfermedad del tejido conectivo, espondiloartritis periférica, artritis psoriásica, osteoartritis y enfermedades metabólicas.

Otro punto importante que se puede observar, es que la AR no afecta exclusivamente a las articulaciones. Como enfermedad sistémica, la AR se asocia con una mayor respuesta de fase aguda y puede conducir a una serie de manifestaciones

extraarticulares en los ojos, pulmones, corazón y otros órganos. Los nódulos reumatoides y la vasculitis pueden observarse en la AR grave, aunque hoy en día son menos comunes. Sin embargo, la enfermedad cardiovascular es común en la AR, y se ha informado que la incidencia de enfermedad pulmonar intersticial incluso aumentó con el tiempo, con una incidencia estimada de 4 casos por 1,000 individuos por año en 2010<sup>54</sup>.

Aunque el aumento de la enfermedad pulmonar intersticial puede atribuirse a una mayor conciencia y a cierto sesgo de detección a lo largo del tiempo, la enfermedad pulmonar intersticial es, junto a la enfermedad cardiovascular, una de las manifestaciones extraarticulares más graves de la AR, con una supervivencia promedio del paciente de 3 años<sup>55</sup>. El proceso inflamatorio crónico puede conducir a enfermedades cardiovasculares, amiloidosis secundaria y linfoma. La AR también puede ir acompañada de fibromialgia. Las manifestaciones extraarticulares y las complicaciones de la enfermedad pueden atenuarse o reducirse con un tratamiento efectivo<sup>56,57</sup>.

**Criterios de clasificación.** Las razones de la falta de criterios de diagnóstico para la AR no son solo la heterogeneidad interindividual e intraindividual de la enfermedad, sino también podrían ser las posibles consecuencias del diagnóstico de una artropatía diferente. Como para la mayoría de las otras afecciones reumatológicas, solo están disponibles los criterios de clasificación<sup>58</sup>. Los criterios de clasificación están destinados a estratificar a los pacientes con características similares para la investigación clínica, pero no pretenden capturar a todos los pacientes con un perfil clínico compatible. La alta especificidad pero baja sensibilidad distingue los criterios de clasificación de los criterios diagnósticos. Aunque están destinados a identificar pacientes para estudios y ensayos clínicos, pueden usarse para informar la toma de decisiones de diagnóstico en la práctica clínica, por lo que una clasificación positiva también puede asociarse con un diagnóstico negativo y viceversa<sup>59</sup>.

Actualmente, aún son vigentes los criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología (ACR) de 1987 para identificar pacientes con enfermedad establecida

(cuadro 1). Pacientes con etapas muy tempranas de AR puede ser identificados por los criterios de clasificación más recientes del Colegio Americano de Reumatología (ACR) y la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR) establecidos en 2010 (cuadro 2). Es importante destacar que, cuando se utilizan criterios de clasificación, se debe cumplir con la población objetivo, particularmente cuando se aplican para apoyar el diagnóstico en la práctica clínica. Los criterios ACR / EULAR 2010 se han desarrollado para una población objetivo de individuos que presentan al menos una articulación clínicamente inflamada que no puede explicarse claramente por otra enfermedad<sup>60</sup>.

**Cuadro 1. Criterios de clasificación de artritis reumatoide por el ACR 1987.**

<b>Rigidez matutina</b>	Al menos una hora de duración
<b>Artritis de 3 o más grupos articulares</b>	Simultáneamente. Los grupos articulares son: interfalángicas proximales, metacarpofalángicas, muñecas, codos, rodillas, tobillos y metatarsfalángicas.
<b>Artritis de articulaciones de las manos</b>	Al menos una inflamada (carpo, metacarpofalángicas, interfalángicas proximales)
<b>Artritis simétrica</b>	Mismo grupo articular en ambos lados del cuerpo
<b>Nódulos reumatoides</b>	Nódulos subcutáneos en prominencias óseas, superficies de extensión o zonas yuxtaarticulares
<b>Factor reumatoide sérico</b>	Valores elevados por cualquier método con resultado en controles menor al 5%
<b>Alteraciones radiológicas</b>	Alteraciones típicas en radiografías posteroanteriores de manos. Debe existir erosión u osteoporosis yuxtaarticular clara y definida en articulaciones afectadas.

**Cuadro 2. Criterios de clasificación para artritis reumatoide por EULAR/ACR 2010.**

<b>AFECTACIÓN ARTICULAR</b>	
1 articulación grande	0
2 – 10 articulaciones grandes	1
1 – 3 articulaciones pequeñas	2
4 – 10 articulaciones pequeñas	3
>10 articulaciones pequeñas	5
<b>SEROLOGÍA</b>	
FR y anti-CCP negativos	0
FR y/o anti-CCP positivos bajos (<3 VN)	2
FR y/o anti-CCP positivos altos (>3 VN)	3
<b>REACTANTES DE FASE AGUDA</b>	
VSG y PCR normales	0
VSG y/o PCR elevadas	1
<b>DURACIÓN</b>	
<6 semanas	0
>6 semanas	1

Los criterios de clasificación deben restringirse a individuos con  $\geq 1$  articulación inflamada.

Se requiere una puntuación de  $\geq 6$  puntos para la clasificación como artritis reumatoide (AR) definitiva.

FR: factor reumatoide, anti-PCC: anticuerpos anti péptidos cíclicos citrulinados, VN: valor normal, VSG: velocidad de sedimentación globular, PCR: proteína C reactiva.

## TRATAMIENTO

El manejo de la artritis reumatoide (AR) ha cambiado drásticamente en los últimos 30 años. Entonces, existían pocos agentes terapéuticos, que eran mínimamente o no eficaces, debido a la toxicidad y al hecho de que la dosificación óptima y el inicio de la acción aún no se habían dilucidado para algunos agentes. Las terapias disponibles se iniciaron más tarde que temprano en el curso de la enfermedad.

Hasta la fecha, tenemos disponibles numerosos agentes eficaces. Entre los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad sintéticos convencionales (FARMEsc), el metotrexato (MTX), se ha convertido en el fármaco de elección; además, se han aprobado varios FARME biológicos, seguidos más recientemente, por FARME sintéticos dirigidos. Hoy, los nuevos criterios de clasificación para AR promueven el estudio de pacientes con un curso de la enfermedad más temprana y se han desarrollado recomendaciones para tratar a pacientes con AR a través de algoritmos estratégicos que apuntan a un resultado óptimo, independientemente de los tipos de terapias disponibles.

El Colegio Americano de Reumatología (ACR) y la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR) han desarrollado conjuntamente nuevas definiciones para la remisión que proporcionan un resultado clínico óptimo y puede lograrse en una proporción significativa de pacientes en la práctica y en los estudios de investigación. Lograr la remisión de acuerdo con estos criterios, basado en el índice booleano, evitará la destrucción de la articulación o al menos la progresión del daño articular independientemente de los cambios subclínicos residuales, optimizar la función física, mejorar la calidad de vida, la capacidad de trabajo y reducir el riesgo de las comorbilidades.

La modificación de la enfermedad es el pilar del tratamiento de la AR y constituye una amalgama de características: alivio de los signos y síntomas; la normalización, o al menos una mejora importante, del deterioro en la función física, la calidad de vida y la capacidad social y laboral; y, como la principal característica distintiva de los FARME en comparación con los agentes sintomáticos, la inhibición del daño estructural al cartílago y al hueso.

Por lo tanto, mostrar la inhibición de la progresión del daño por radiografía sigue siendo un resultado fundamental para la clasificación de un fármaco como FARME, ya que las

radiografías pueden representar el daño óseo y del cartílago y han demostrado sensibilidad para cambiar incluso en intervalos cortos y en niveles muy bajos de progresión general. en una población. El logro rápido del punto final objetivo ahora es crítico, y para lograr el objetivo de tratamiento de remisión o actividad de la enfermedad por lo menos baja en el plazo de 6 meses, es deseable una mejoría clínica de al menos el 50% en 3 meses.

El conjunto de recomendaciones concluye con sugerencias hacia la reducción de la terapia e incluso la retirada de algunos medicamentos cuando se ha alcanzado y se mantiene el objetivo deseado<sup>61</sup>. En general las recomendaciones proponen iniciar el tratamiento lo más pronto con el objetivo de mantener la remisión de la enfermedad, así como, de un seguimiento frecuente del paciente para detección de eventos adversos de los fármacos, y el uso de terapia puente con glucocorticoides o AINE el menor tiempo posible.

Por otro lado, la ACR ha desarrollado una nueva guía de tratamiento farmacológico para la AR. Esta guía aborda 6 temas principales: 1) el uso de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad tradicionales (FARME tradicionales / convencionales), FARME biológicos, y tofacitinib, incluidos los medicamentos para disminuir y discontinuar, y enfoque de tratamiento a objetivo; 2) uso de glucocorticoides; 3) el uso de productos biológicos y tarjetas digitales en poblaciones de alto riesgo (es decir, personas con hepatitis, insuficiencia cardíaca congestiva, neoplasias malignas e infecciones graves); 4) uso de vacunas en pacientes que comienzan / reciben FARME o productos biológicos; 5) detección de tuberculosis (TB) en el contexto de productos biológicos o tofacitinib; y 6) monitoreo de laboratorio para tarjetas de memoria tradicionales <sup>62</sup>

## **LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN LA ARTRITIS REUMATOIDE**

El riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) en pacientes con artritis reumatoide y otros trastornos inflamatorios de las articulaciones, en particular la espondilitis anquilosante (EA) y la artritis psoriásica (APs), es sustancialmente elevado en comparación con la población general. Para la AR, la magnitud de este exceso de riesgo parece ser comparable a la informada en pacientes con diabetes mellitus, por lo tanto, se requiere de un manejo del riesgo cardiovascular agresivo y dirigido<sup>63</sup>.

La enfermedad cardiovascular representa la mayor proporción de mortalidad en exceso en la artritis reumatoide, representando el 39.6% de las muertes en una revisión de 50 estudios que incluyeron 91 618 pacientes y 33 250 muertes<sup>64</sup>. En dos grandes metaanálisis que en conjunto contribuyeron con más de 150 000 pacientes, la artritis reumatoide se asoció con un aumento del 48% en el riesgo de eventos cardiovasculares (riesgo relativo 1.48, intervalo de confianza del 95% 1.36 a 1.62) y una incidencia 50% mayor de mortalidad relacionada con enfermedades cardiovasculares (índice de mortalidad estandarizado 1.50, intervalo de confianza del 95% 1.39 a 1.61 ) en comparación con la población general, siendo la aterosclerosis y la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) las manifestaciones más frecuentes de enfermedad cardiovascular<sup>65,66</sup>.

### **Mecanismos que vinculan la artritis reumatoide y la enfermedad cardiovascular. Factores de riesgo cardiovascular tradicionales.**

En un estudio de cohorte prospectivo, se observó que la hipertensión, la dislipidemia y la resistencia a la insulina estaban más estrechamente relacionadas con los marcadores sustitutos de la enfermedad cardiovascular (función microvascular, función endotelial y grosor de la íntima media carotídea) que los marcadores inflamatorios en la artritis reumatoide<sup>67</sup>.

Los factores de riesgo cardiovascular tradicionales, como la obesidad, la diabetes, el tabaquismo y la hipertensión, parecen estar sobrerrepresentados en la artritis

reumatoide<sup>68,69</sup>. El tabaquismo se ha identificado constantemente como un factor de riesgo sólido y compartido para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares y artritis reumatoide<sup>70</sup>.

### **Actividad de la enfermedad e inflamación.**

La evidencia creciente sugiere un papel central del sistema inmune en la patogénesis de la enfermedad cardiovascular, y las citocinas proinflamatorias implicadas en la artritis reumatoide también promueven la aterogénesis<sup>71</sup>. Por lo tanto, el desarrollo de "calculadores de riesgo" que expliquen adecuadamente la actividad de la enfermedad será fundamental para mejorar la evaluación del riesgo cardiovascular porque los factores de riesgo convencionales no explican completamente el exceso de carga de la enfermedad cardiovascular en la artritis reumatoide<sup>72</sup>. En apoyo de esta afirmación, varios estudios observacionales han identificado asociaciones entre una mayor actividad de la enfermedad en la artritis reumatoide y los resultados cardiovasculares. Por ejemplo, en un estudio sueco de casos y controles anidado de artritis reumatoide incidente, una mayor actividad de la enfermedad se asoció con mayores probabilidades de síndrome coronario agudo (SCA) basado en la respuesta de fase aguda, así como diferentes medidas compuestas de la actividad de la enfermedad (razón de probabilidades 1.32 por unidad de aumento en el DAS28; odds ratio 1.61 para moderado y 2.59 para el puntaje de actividad de la enfermedad de la Liga de la Unión Europea contra el Reumatismo (EULAR) en comparación con la baja actividad de la enfermedad)<sup>73</sup>.

Se observaron resultados similares en un estudio de cohorte de EUA, en el cuál la actividad promedio de la enfermedad en el rango de remisión, se asoció con un riesgo 53% menor de eventos cardiovasculares en comparación con la actividad de la enfermedad alta, independientemente de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales y los tratamientos de artritis reumatoide. Las observaciones se corroboraron aún más en la cohorte de artritis reumatoide precoz de Nijmegen, en la que un aumento de 1 unidad en el promedio de DAS28, pero no la duración de la enfermedad, se asoció con un riesgo 33% mayor de enfermedad cardiovascular<sup>74</sup>. Del



mismo modo, mayor proteína C reactiva (PCR) y las tasas de sedimentación globular (VSG) se asociaron con un riesgo significativamente mayor de enfermedad cardiovascular en dos grandes estudios de EUA y una cohorte española de artritis reumatoide<sup>75,76</sup>. Un estudio de cohorte poblacional de artritis reumatoide incidente mostró que cada brote de seis semanas estaba asociado con un aumento del 7% en el riesgo de enfermedad cardiovascular, mientras que los pacientes en remisión tenían un riesgo similar a los controles que no tenían artritis reumatoide<sup>77</sup>.

Para comprender mejor las contribuciones de la inflamación, varios estudios de observación han examinado la relación de la actividad de la enfermedad de artritis reumatoide con los marcadores de la enfermedad cardiovascular. En un estudio transversal con angiografía por tomografía computarizada, los pacientes con artritis reumatoide tenían una mayor carga de placa de la arteria coronaria que los controles y una mayor actividad de la enfermedad se asoció con la presencia de placa inestable, lo que sugiere que la inflamación relacionada con la enfermedad contribuye no solo al desarrollo de placas sino también a su vulnerabilidad y ruptura<sup>78</sup>. Tanto los recuentos de articulaciones inflamadas como la PCR se asociaron con la progresión de la placa carotídea en la artritis reumatoide, y las concentraciones circulantes de IL-6 y factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) se asociaron independientemente con la calcificación de las arterias coronarias<sup>79,80</sup>. Además, los análisis multivariantes que representan las concentraciones de IL-6 y PCR atenuaron la asociación entre la artritis reumatoide y la calcificación de las arterias coronarias, lo que sugiere que la inflamación media procesos fisiopatológicos de placa estable e inestable<sup>81</sup>.

Explorando cómo los factores de riesgo tradicionales y no tradicionales juntos contribuyen al riesgo de enfermedad cardiovascular, un estudio de cohorte de pacientes con artritis reumatoide sometidos a ultrasonografía carotídea en serie durante un período de tres años mostró que la inflamación sistémica y los factores de riesgo tradicionales predijeron la progresión de la aterosclerosis. Es importante destacar que el riesgo relacionado con la inflamación sistémica parece depender de la cantidad de factores de riesgo tradicionales presentes. Específicamente, los valores de VSG

predijeron la progresión de la aterosclerosis solo en pacientes con artritis reumatoide con dos o más factores de riesgo convencionales, lo que sugiere una interacción entre los factores de riesgo cardiovascular relacionados con la artritis reumatoide tradicional<sup>82</sup>.

### **Mecanismos celulares**

Los estudios ex vivo e in vitro han comenzado a dilucidar los mecanismos celulares mediante los cuales la inflamación relacionada con la artritis reumatoide impulsa la enfermedad cardiovascular. La adventicia aórtica de pacientes con artritis reumatoide sometidos a injerto de revascularización coronaria mostró una mayor expresión de TNF- $\alpha$  e IL-18 en comparación con los controles, así como una mayor expresión de ligandos IL-33 e IL-33 en células endoteliales de adventicia aórtica vasa vasora<sup>83</sup>.

Independientemente de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales y otras características de la artritis reumatoide, los subconjuntos de monocitos y células T CD4 de memoria efectora únicos se asociaron con la calcificación de la arteria coronaria, lo que sugiere un posible vínculo intrínseco entre los subconjuntos inmunes característicos de la artritis reumatoide y la enfermedad cardiovascular.

In vitro, la adición de IL-17 y TNF- $\alpha$  a las células endoteliales indujo un estado proinflamatorio, pro-trombótico y pro-coagulante<sup>84</sup>. El TNF- $\alpha$  también escinde VE-cadherina, una molécula de adhesión específica del endotelio importante en mantenimiento de uniones estrechas endoteliales. La escisión de esta molécula podría resultar en una mayor permeabilidad, edema intersticial y hemorragia in vivo. A pesar de estos hallazgos intrigantes, se necesita mucho más trabajo para dilucidar las redes proinflamatorias que unen la artritis reumatoide y la enfermedad cardiovascular<sup>85</sup>.

### **Estrés oxidativo**

El estrés oxidativo, un desequilibrio de las especies reactivas de oxígeno (ROS) y antioxidantes, generalmente aumenta en el contexto de la inflamación y contribuye al desarrollo de enfermedades cardiovasculares y artritis reumatoide, que representa otra vía compartida potencial entre las enfermedades<sup>86,87</sup>. Las concentraciones de

malondialdehído y nitrotirosina, dos parámetros de estrés nitro-oxidativo, se asocian con un aumento de la tensión del miocardio en la artritis reumatoide<sup>88</sup>. La mieloperoxidasa, una fuente de oxidantes, aumenta en el suero de los pacientes con artritis reumatoide en relación con los controles. Además, los oxidantes derivados de mieloperoxidasa parecen atacar y afectar la función de las lipoproteínas de alta densidad (HDL)<sup>89</sup>. Los productos finales de glicosilación avanzada, generados en el contexto de hiperglucemia y estrés oxidativo, aumentan en la artritis reumatoide en relación con los controles e inversamente asociados con la función endotelial<sup>90</sup>.

### **Modificaciones postraduccionales y autoanticuerpos**

Se cree que las modificaciones de proteínas postraduccionales, incluida la citrulinación, la conversión enzimática del aminoácido arginina en citrulina, contribuyen al desarrollo de la artritis reumatoide. Los anticuerpos anti-proteína citrulinada (ACPA) son altamente específicos de la enfermedad, son detectables en la mayoría de los pacientes con artritis reumatoide y presagian una artritis más grave. Los estudios epidemiológicos han reportado resultados variables específicos para asociaciones de autoanticuerpos con enfermedad cardiovascular. El péptido citrulinado anticíclico (PCC; una medida comercial de ACPA) y la positividad del factor reumatoide se han relacionado con un mayor riesgo de enfermedad cardíaca isquémica e insuficiencia cardíaca congestiva incidente<sup>91,92</sup>.

Varios estudios observacionales han caracterizado asociaciones entre autoanticuerpos y función cardíaca. El anticuerpo anti-PCC se asoció con tensión longitudinal global ventricular izquierda, relajación ventricular izquierda alterada y masa ventricular izquierda inferior, volumen sistólico y volumen diastólico final mediante imágenes de resonancia magnética cardíaca en artritis reumatoide<sup>93,94</sup>. Estos hallazgos llevaron a la investigación del miocardio para la presencia de antígenos citrulinados que actúan como objetivos putativos para autoanticuerpos patógenos. En comparación con las muestras de control, los tejidos del ventrículo izquierdo de pacientes con artritis reumatoide mostraron un aumento de la tinción de proteínas citrulinadas, así como de peptidil arginina deaminasas (enzimas que catalizan la citrulinación)<sup>95</sup>.

Un análogo estructural de la citrulina y resultado de la carbamilación, la homocitrulina es el objetivo antigénico de los anticuerpos proteicos anti-carbamilados. Estos anticuerpos se identificaron recientemente en pacientes con artritis reumatoide y se asociaron con enfermedad cardiovascular subclínica<sup>96,97</sup>. Además, se ha demostrado que la carbamilación es pro-aterogénica en otros estados de enfermedad. Los aductos de malondialdehído-acetaldehído representan una modificación postraduccional alternativa postulada para contribuir tanto a la enfermedad cardiovascular como a la artritis reumatoide<sup>98</sup>.

Los aductos de malondialdehído-acetaldehído se generan bajo estrés oxidativo y peroxidación lipídica, son altamente inmunogénicos y, a diferencia del malondialdehído, son altamente estables<sup>99,100</sup>. Las concentraciones circulantes de anticuerpos anti malondialdehído acetaldehído aumentan en la artritis reumatoide en comparación con los controles y se correlacionan con la actividad de la enfermedad, y los isotipos IgG están asociados con enfermedad cardiovascular comórbida<sup>101</sup>. Además, las concentraciones de anticuerpos antimaldialdehído-acetaldehído son más altas entre los pacientes con artritis no reumatoide que acuden a cuidados cardíacos que en controles sanos, los isotipos varían notablemente según el fenotipo de la enfermedad de la arteria coronaria, y se han detectado aductos de malondialdehído-acetaldehído en el aterosclerótico tejido aórtico humano<sup>102</sup>.

### **Alteraciones cuantitativas de lipoproteínas**

En la población general, las concentraciones más altas de colesterol total y lipoproteínas de baja densidad (LDL) confieren un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular. Sin embargo, en la artritis reumatoide, esta interpretación es demasiado simplista. Por ejemplo, se ha observado que los pacientes con artritis reumatoide con concentraciones moderadas de colesterol LDL (70-130 mg / dL) tienen el riesgo más bajo de infarto de miocardio, con concentraciones de LDL bajas y altas correspondientes a un mayor riesgo<sup>103</sup>. Estos hallazgos han llevado a la descripción de una "paradoja lipídica" en la artritis reumatoide, que no es un hallazgo universal ya que las concentraciones más altas de LDL han presagiado un mayor riesgo de enfermedad

cardiovascular en al menos un estudio<sup>104,105</sup>. En contraste con los informes de colesterol total y LDL, las asociaciones entre HDL y eventos cardiovasculares han sido relativamente consistentes y similares a la población general, con concentraciones más altas de HDL, se asocia con menor riesgo cardiovascular<sup>105,106</sup>.

### **Alteraciones funcionales de las lipoproteínas**

Aunque las concentraciones de lípidos se utilizan con mayor frecuencia para la estratificación del riesgo cardiovascular, las evaluaciones de la función de las lipoproteínas pueden ser más relevantes en el contexto de la artritis reumatoide. El HDL actúa como antioxidante y regula la salida de colesterol. Bajo condiciones inflamatorias, se producen cambios en la composición de HDL y conducen a una función deteriorada<sup>107</sup>.

El perfil proteómico de HDL de pacientes con artritis reumatoide mostró que el HDL inflamatorio contenía proteínas de fase aguda aumentadas<sup>108</sup>. El componente principal responsable de las propiedades antioxidantes de HDL es la paroxonasa-1. La actividad de la paroxonasa-1 disminuye en la artritis reumatoide en comparación con los controles, lo cual es muy relevante ya que una menor actividad de la paroxonasa-1 se asocia con una mayor carga de la placa carotídea<sup>109,110</sup>.

Aunque la obesidad es un factor de riesgo cardiovascular reconocido, se ha observado una "paradoja de la obesidad" en la artritis reumatoide por la cual una mayor masa corporal protege la mortalidad por enfermedades cardiovasculares<sup>111</sup>. Las hipótesis propuestas incluyen la insuficiencia de las medidas de composición corporal comúnmente utilizadas, fenómenos epidemiológicos como el evento índice sesgo<sup>112</sup>, confusión por comorbilidad<sup>113</sup>, y falta de consideración de las trayectorias de peso<sup>114</sup>. La adiposidad en sí misma puede contribuir a la inflamación sistémica, la resistencia a la insulina y el riesgo de enfermedades cardiovasculares a través de la liberación de adipocinas u otros mediadores proinflamatorios<sup>115</sup>.

La relación entre los factores de riesgo convencionales y los mecanismos relacionados con la artritis reumatoide que provocan un exceso de carga de enfermedad cardiovascular es compleja y a menudo bidireccional.

### **III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Los estudios que han analizado la relación entre la AR y la cardiopatía isquémica (CI), han utilizado como muestra poblacional a pacientes con diagnóstico de AR, tomados de censos de hospitales generales, centros reumatológicos ambulatorios o datos estadísticos de grandes series de pacientes con AR, y en este grupo se ha confirmado el aumento en la prevalencia o incidencia de enfermedad cardiovascular. De hecho las diferentes calculadoras de riesgo cardiovascular tienen desempeño muy amplio que va desde el 2% a más del 20% como estimadores de riesgo en población mexicana. El Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez (INCICh) es un centro de referencia nacional para enfermedades cardiovasculares, por ello el objetivo de nuestro estudio, fue determinar la frecuencia anual de la AR en los pacientes que ingresaron a una unidad de cuidados intensivos cardiológicos durante un periodo de trece años. El estudio del comportamiento de la AR durante este tiempo, así como, las características clínicas de los pacientes, su tratamiento, condición socioeconómica, las enfermedades cardiovasculares asociadas y su desenlace de la enfermedad, permitirán identificar a los pacientes en riesgo de nuestra población.

#### **IV. JUSTIFICACIÓN**

Dado que se ha reportado una asociación entre artritis reumatoide y el riesgo de enfermedad cardiovascular, el objetivo general de este estudio es determinar la frecuencia de artritis reumatoide en la población de pacientes que han ingresado en algún momento a la unidad coronaria en un escenario de vida real en el contexto de un centro de referencia nacional para enfermedades cardiovasculares durante trece años de seguimiento.



## **V. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es la tendencia de la frecuencia anual de artritis reumatoide en la población de pacientes de una unidad de cuidados intensivos coronarios en un centro de referencia nacional para enfermedades cardiovasculares?

## VI. HIPÓTESIS

**Hipótesis nula:** La tendencia de la frecuencia anual de artritis reumatoide reumatoide en la población de pacientes que amerita atención en una unidad de cuidados intensivos coronarios en un centro de referencia nacional para enfermedades cardiovasculares es similar durante trece años de seguimiento.

**Hipótesis alterna:** La tendencia de la frecuencia anual de artritis reumatoide reumatoide en la población de pacientes que amerita atención en una unidad de cuidados intensivos coronarios en un centro de referencia nacional para enfermedades cardiovasculares aumenta durante trece años de seguimiento.

## **VII. OBJETIVOS**

### **1) Objetivo primario**

- Determinar la tendencia de la frecuencia anual de los pacientes con artritis reumatoide que ingresaron a la Unidad Coronaria del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez entre 2006 al 2018.

### **2) Objetivos secundarios:**

- Describir las características clínicas de los pacientes con artritis reumatoide que ingresaron a la Unidad Coronaria del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.
- Analizar el tratamiento de los pacientes con artritis reumatoide que ingresaron a la Unidad Coronaria de nuestro Instituto.
- Explorar la mortalidad de los pacientes con artritis reumatoide que ingresaron a la Unidad Coronaria de nuestro Instituto.
- Describir el nivel socioeconómico de los pacientes con artritis reumatoide que ingresaron a la Unidad Coronaria de nuestro Instituto..

## VIII. METODOLOGÍA

### **Diseño del estudio**

Estudio diseño observacional: cohorte retrospectiva documental.

Muestro no probabilístico consecutivo.

### **Descripción de la población de estudio**

**Universo de estudio:** Pacientes con afecciones cardiovasculares agudas o graves que ameriten atención en una unidad coronaria que puedan o no presentar el diagnóstico de artritis reumatoide al momento de su ingreso.

**Población objetivo:** Pacientes con afecciones cardiovasculares agudas o graves que ameriten atención en una unidad coronaria que presenten el diagnóstico de artritis reumatoide en cualquier momento durante su ingreso.

**Población elegible:** Pacientes con afecciones cardiovasculares agudas o graves que ameriten atención en una unidad coronaria del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez que presenten el diagnóstico de artritis reumatoide en cualquier momento durante su ingreso.

**Criterios de inclusión:** Pacientes del sexo femenino o masculino, mayores de 18 años de edad, que hayan ameritado vigilancia en la unidad coronaria con artritis reumatoide de acuerdo a los criterios ACR 1987 y que cuenten con el registro de comorbilidades al momento de su ingreso.

**Criterios de exclusión:** Pacientes con falta de registro de comorbilidades al momento de su ingreso a la unidad coronaria.

**Criterios de eliminación:** No aplica.

## Tamaño muestral.

Se considerará todo el universo de estudio para detectar la frecuencia anual de artritis reumatoide y su tendencia durante un periodo de seguimiento de 13 años. Para realizar el análisis descriptivo de los pacientes con artritis reumatoide se considerará todos aquellos con diagnóstico asentado en el expediente, ya sean valorados o no por el departamento de reumatología. Esperamos por lo menos detectar de manera convencional a más de 30 pacientes con artritis reumatoide.

## Especificación de variables

### Independientes

<b>Síndrome coronario</b>	Reporte diagnóstico de alguna patología englobada en el síndrome coronario	Cualitativa	Nominal	1: Sí 2: No
<b>Artritis reumatoide</b>	Presencia o ausencia de artritis reumatoide o término afín en planeación con verificación de estado en expediente electrónico.	Cualitativa	Nominal	1: Si 2: No

### Dependientes

<i>Variable</i>	<i>Definición</i>	<i>Tipo de variable</i>	<i>Escala</i>	<i>Medición</i>
<b>Sexo</b>	Fenotipo	Cualitativa	Nominal	1: Masculino 2: Femenino
<b>Edad</b>	Edad del sujeto al momento de su ingreso a la Unidad Coronaria	Cuantitativa	Discreta	0 a 100
<b>Clasificación socioeconómica</b>	Grado otorgado por Trabajo Social de acuerdo a ingresos y egresos del sujeto	Cualitativa	Ordinal	0 a 8
<b>Días de estancia intrahospitalaria</b>	Número de días que permaneció el sujeto hospitalizado	Cuantitativa	Discreta	0 a 100
<b>Motivo de egreso</b>	Causa por la que el sujeto fue dado de alta del instituto	Cualitativa	Nominal	1: Mejoría 2: Alta voluntaria 3: Traslado 4: Defunción
<b>Peso</b>	Masa del sujeto expresada en kilogramos reportada en la historia clínica de ingreso a la Unidad Coronaria	Cuantitativa	Continua	0 a 100
<b>Talla</b>	Altura del sujeto expresada en metros reportada en la historia clínica de ingreso a la Unidad Coronaria	Cuantitativa	Continua	0 a 2
<b>Índice de masa corporal</b>	Peso en kilogramos, dividido entre la talla en metros elevada al cuadrado	Cuantitativa	Continua	0 a 40

<b>Tipo de síndrome coronario</b>	Diagnóstico específico que entra en la definición de síndrome coronario	Cualitativa	Nominal	1: Infarto al miocardio con elevación del segmento ST 2: Infarto al miocardio sin elevación del segmento ST 3: Angina inestable 4: Angina estable 5: Muerte súbita
<b>Cardiopatía isquémica previa</b>	Reporte en la historia clínica del sujeto de cardiopatía isquémica en años previos	Cualitativa	Nominal	1: Sí 2: No
<b>Otros diagnósticos cardiológicos</b>	Reporte en la nota de egreso de otro hallazgo cardiológico en el ingreso a la Unidad Coronaria	Cualitativa	Nominal	1: Bloqueo AV 2: Fibrilación auricular 3: Aleteo auricular 4: Insuficiencia cardíaca
<b>Tipo de artritis</b>	Tipo de artritis reportada en notas de valoración de Reumatología	Cualitativa	Nominal	1: Artritis reumatoide seropositiva 2: Artritis reumatoide seronegativa
<b>Seropositividad</b>	Presencia o ausencia de seropositividad en artritis	Cualitativa	Nominal	1: Si 2: No
<b>Factor reumatoide sérico</b>	Nivel sérico de factor reumatoide más cercano a la fecha de ingreso a la Unidad Coronaria	Cuantitativa	Continua	0 a 100
<b>Anti-CCP</b>	Presencia o ausencia de anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado	Cualitativa	Nominal	1: Si 2: No
<b>Proteína C Reactiva</b>	Niveles séricos de proteína C reactiva más cercano a la fecha de ingreso a la Unidad Coronaria	Cuantitativa	Continua	0 a 200
<b>Velocidad de sedimentación globular</b>	Determinación de velocidad de sedimentación globular más cercana a la fecha de ingreso a la Unidad Coronaria	Cuantitativa	Continua	0 a 20
<b>Manifestaciones extraarticulares</b>	Presencia de manifestaciones extraarticulares reportada en el expediente	Cualitativa	Nominal	1: Si 2: No
<b>Metotrexato</b>	Evidencia de su prescripción reportado en el expediente	Cualitativa	Nominal	1: Si 2: No
<b>Glucocorticoides</b>	Evidencia de su prescripción reportado en el expediente	Cualitativa	Nominal	1: Si 2: No
<b>AINE</b>	Evidencia de su prescripción reportado en el expediente	Cualitativa	Nominal	1: Si 2: No
<b>Hidroxicloroquina</b>	Evidencia de su prescripción reportado en el expediente	Cualitativa	Nominal	1: Si 2: No
<b>Cloroquina</b>	Evidencia de su prescripción reportado en el expediente	Cualitativa	Nominal	1: Si 2: No
<b>Sulfasalazina</b>	Evidencia de su prescripción reportado en el expediente	Cualitativa	Nominal	1: Si 2: No
<b>Leflunomida</b>	Evidencia de su prescripción reportado en el expediente	Cualitativa	Nominal	1: Si 2: No
<b>Azatioprina</b>	Evidencia de su prescripción reportado en el expediente	Cualitativa	Nominal	1: Si 2: No

<b>Diabetes mellitus</b>	Reporte de diabetes mellitus en la nota de ingreso o egreso a la Unidad Coronaria	Cualitativa	Nominal	1: Si 2: No
<b>Hipertensión arterial sistémica</b>	Reporte de hipertensión arterial sistémica en la nota de ingreso o egreso a la Unidad Coronaria	Cualitativa	Nominal	1: Si 2: No
<b>Dislipidemia</b>	Reporte de dislipidemia en la nota de ingreso o egreso a la Unidad Coronaria	Cualitativa	Nominal	1: Si 2: No
<b>Estatina previa</b>	Estatina prescrita en el expediente	Cualitativa	Nominal	1: Si 2: No
<b>Clopidogrel previo</b>	Clopidogrel prescrito en el expediente	Cualitativa	Nominal	1: Si 2: No
<b>Anticoagulación previa</b>	Anticoagulación prescrito en el expediente	Cualitativa	Nominal	1: Si 2: No
<b>Obesidad</b>	Presencia de IMC mayor a 30 kg/m2	Cualitativa	Nominal	1: Si 2: No
<b>Tabaquismo</b>	Reporte escrito de tabaquismo en la historia clínica del sujeto	Cualitativa	Nominal	1: Si 2: No
<b>Alcoholismo</b>	Reporte escrito de alcoholismo en la historia clínica del sujeto	Cualitativa	Nominal	1: Si 2: No
<b>EPOC</b>	Reporte escrito de EPOC en la historia clínica del sujeto	Cualitativa	Nominal	1: Si 2: No
<b>IRC</b>	Reporte escrito de IRC en la historia clínica del sujeto	Cualitativa	Nominal	1: Si 2: No
<b>Hipotiroidismo</b>	Reporte escrito de hipotiroidismo en la historia clínica del sujeto	Cualitativa	Nominal	1: Si 2: No

### **Técnica para la recolección de datos.**

Base de datos de Ingresos a la Unidad Coronaria del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.

Revisión de expediente electrónico para complementación y verificación de información de pacientes con artritis reumatoide.

## **IX. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Los datos se expresaran como medias y desviación estándar o rangos intercuartiles para las variables cuantitativas de acuerdo a su distribución. Se calculó la frecuencia anual de artritis reumatoide en el universo de estudio. Las variables cualitativas se expresarán en porcentajes o proporciones. Se realizará análisis de normalidad con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las comparaciones entre los pacientes con artritis reumatoide que murieron y los sobrevivientes se realizaron con T de Student y Chi cuadrada o sus correspondientes paramétricas en caso de distribución diferente a la normal y el número de grupos a comparar. Para buscar asociación entre cardiopatía isquémica y artritis reumatoide se realizará la prueba Exacta de Fisher.

### **Consideraciones éticas.**

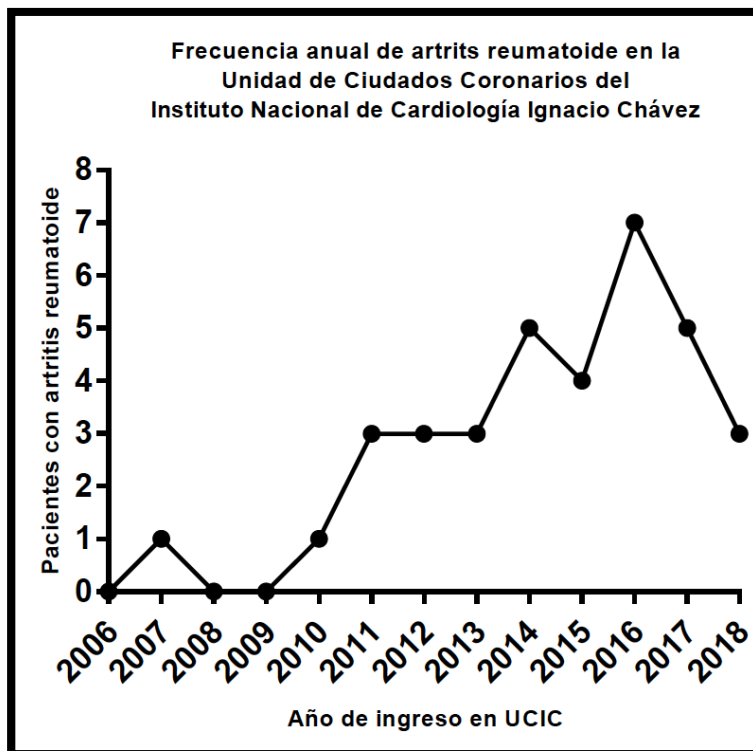
Es un estudio de riesgo menor al minimo, dado que se trata de un estudio documental. Se sometió al comité de Investigación y se aprobó por unanimidad sin requerir sanción por el comité de etica en su dictamen. Los datos de los pacientes con artritis reumatoide recabados durante la revisión del expediente electrónico, así como, de la base de datos de ingresos de la Unidad Coronaria serán manejados con apego a la normatividad para protección de información de datos personales, información sensible, confidencialidad y secreto industrial en caso de requerimiento juridico de información.



## X. RESULTADOS

A partir del 1 de enero de 2006 al 31 de diciembre de 2018, se ingresaron a la UCIC 21042 pacientes con diferentes afecciones cardiovasculares, que permanecieron hospitalizados al menos un día. Durante todo el período, 35 pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide de acuerdo a los criterios ACR de 1987 fueron hospitalizados en la UCIC (gráfica 1). La incidencia anual de artritis reumatoide fue de 0.15 casos por 1000 pacientes/año ingresados en la UCIC de 2006 a 2009, 1.4 casos de 2010 a 2012, 2.3 casos de 2013 a 2015 y 3.2 de 2016 a 2018 (tabla 1).

Gráfica 1. Frecuencia anual de artritis reumatoide.



**Tabla 1. Incidencia anual de artritis reumatoide ingresados en la UCIC.**

<b>Año de estudio</b>	<b>Total de pacientes ingresados a la UCIC por año</b>	<b>Número de pacientes con artritis reumatoide por año</b>	<b>Incidencia anual por cada 1000 pacientes</b>
<b>2006</b>	1816	0	0
<b>2007</b>	1491	1	0.67
<b>2008</b>	1602	0	0
<b>2009</b>	1695	0	0
<b>2010</b>	1540	1	0.65
<b>2011</b>	1637	3	1.83
<b>2012</b>	1595	3	1.88
<b>2013</b>	1641	3	1.83
<b>2014</b>	1716	5	2.91
<b>2015</b>	1697	4	2.36
<b>2016</b>	1619	7	4.32
<b>2017</b>	1496	5	3.34
<b>2018</b>	1497	3	2

Noventa y cuatro por ciento de los pacientes identificados con expediente en nuestro Instituto eran seropositivos. El 66% eran mujeres y la edad promedio fue de 63 años (rango intercuartil, 55 a 75 años). El promedio de DAS28 fue de  $3.6 \pm 1.3$  en la evaluación reumatológica disponible (tabla 2). Al menos una manifestación extraarticular estuvo presente en el 44% de los pacientes (nódulos reumatoides, episcleritis, afectación pulmonar).

**Tabla 2. Características clínicas de 35 pacientes con AR ingresados en la UCI dentro del periodo de estudio.**

Características	Valores
<b>Género femenino</b>	<b>23 (65.7%)</b>
<b>Género masculino</b>	<b>12 (34.3%)</b>
<b>Edad</b>	<b>63 (55-75)</b>
<b>Peso</b>	<b>70 (62-80)</b>
<b>Talla</b>	<b>1.60 (1.54-1.65)</b>
<b>IMC</b>	<b>27.6 ± 4.4</b>
<b>Días de estancia en UC</b>	<b>6 ± 6</b>
<b>Días de estancia hospitalaria</b>	<b>9 ± 8</b>
<b>Factor Reumatoide positivo</b>	<b>22 (95.7%)</b>
<b>Títulos de Factor Reumatoide(UI/mL)</b>	<b>179 (123-439)</b>
<b>ACPA</b>	<b>13 (72.2%)</b>
<b>TitulosACPA</b>	<b>314 (95-907)</b>
<b>DAS28</b>	<b>3.6 ± 1.3</b>
<b>Articulaciones Inflamadas</b>	<b>1 (0-8)</b>
<b>Dolorosas</b>	<b>3 (0-10)</b>
<b>VSG</b>	<b>32 ± 17</b>
<b>PCR mg/L</b>	<b>15 (8-116)</b>
<b>Manifestaciones extraarticulares</b>	<b>12 (44%)</b>

Con respecto al tratamiento para la artritis reumatoide, el 51% de los pacientes tenían glucocorticoides, 51% AINE, 46% metotrexato, 32% antimaláricos y 44% otros FARME sintéticos (tabla 3). La mediana de dosis de los glucocorticoides fue el equivalente a prednisona 5mg (IQR 5 -7.5), la mediana de la duración en años de su administración fue de 1 (0.07-2.5). Por otro lado, la mediana de dosis del metotrexato fue de 10mg (IQR 6.25-13.75), y su duración fue de 6.5 años (1.5-13), sin embargo uno de los pacientes llego a tener 40 años con el metotrexato. Los AINE que fueron registrados son: diclofenaco, ibuprofeno, etoricoxib, indometacina, meloxicam, tramadol.

**Tabla 3. Tratamiento de los pacientes con AR .**

<b>Fármaco</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Glucocorticoides</b>	<b>18 (51.4%)</b>
<b>AINE</b>	<b>17 (48.6)</b>
<b>Metotrexato</b>	<b>15 (42.9%)</b>
<b>Hidroxicloroquina</b>	<b>9 (25.7%)</b>
<b>Dosis acumulada HCL</b>	<b>511 (365 - 511)</b>
<b>Cloroquina</b>	<b>3 (8.6%)</b>
<b>Dosis acumulada CL</b>	<b>465 (164 -766)</b>
<b>Azatioprina</b>	<b>2 (5.7%)</b>
<b>Leflunomida</b>	<b>7 (20%)</b>
<b>Sulfasalazina</b>	<b>8 (22.9%)</b>
<b>Ciclofosfamida</b>	<b>1 (2.9%)</b>
<b>Aspirina</b>	<b>9 (25.7%)</b>
<b>Estatina</b>	<b>7 (20%)</b>
<b>Clopidogrel</b>	<b>2 (5.7%)</b>
<b>Anticoagulante</b>	<b>6 (17.1%)</b>

El síndrome coronario agudo estuvo presente en el 44% de los pacientes con artritis reumatoide, con predominio del infarto al miocardio con elevación del segmento ST. Las comorbilidades asociadas fueron hipertensión 44%, dislipidemia 22%, diabetes 14% y obesidad 11%. Otros factores de riesgo como el tabaquismo y el alcoholismo se encontraron en 14% y 11%, respectivamente (tabla 4).

**Tabla 4. Diagnósticos de ingreso a la UCI.**

Diagnóstico	Porcentaje
<b>SCACEST</b>	<b>9 (45%)</b>
<b>SCASEST</b>	<b>3 (15%)</b>
<b>Angina inestable</b>	<b>4 (20%)</b>
<b>Cardiopatía isquémica estable</b>	<b>2 (10%)</b>
<b>Dolor precordial no isquémico</b>	<b>2 (10%)</b>
<b>Tabaquismo</b>	<b>5 (4.3%)</b>
<b>Alcoholismo</b>	<b>4 (11.4%)</b>
<b>Diabetes tipo 2</b>	<b>5 (14.3%)</b>
<b>Hipertensión arterial sistémica</b>	<b>16 (45.7%)</b>
<b>Dislipidemia</b>	<b>8 (22.9%)</b>
<b>Obesidad</b>	<b>4 (11.4%)</b>
<b>EPOC</b>	<b>3 (8.6%)</b>
<b>IRC</b>	<b>2 (5.7%)</b>
<b>Hipotiroidismo</b>	<b>4 (11.4%)</b>
<b>Enfermedad vascular cerebral</b>	<b>2 (5.7%)</b>
<b>FA previa</b>	<b>4 (11.4%)</b>
<b>IC previa</b>	<b>9 (25.7%)</b>

Durante el seguimiento, se observó que 9 pacientes con artritis reumatoide fallecieron en algún momento de la hospitalización en la UCIC. El desenlace fatal se observó en el 25% de los pacientes (tabla 5).

**Tabla 5. Causas de defunción.**

Defunción	Porcentaje
<b>Choque cardiogénico</b>	<b>3 (8.7%)</b>
<b>Choque séptico</b>	<b>3 (8.7%)</b>
<b>Evento cerebrovascular trombotico</b>	<b>1 (2.9%)</b>
<b>Insuficiencia cardiaca crónica</b>	<b>1 (2.9%)</b>
<b>Tamponade cardiaco</b>	<b>1 (2.9%)</b>
<b>Total de pacientes</b>	<b>9 (25.7%)</b>

Al explorar las diferencias entre los pacientes que fallecieron y los vivos, encontramos que habia diferencias en la proporción de pacientes del sexo femenino, todos los que fallecieron fueron mujeres. Además, se observó que ninguno de los pacientes que fallecieron tenían hidroxicloroquina a diferencia del 34% de los pacientes que sobrevivieron. Otro factor de riesgo con tendencia a ser diferente fue la presencia de dislipidemia (tabla 6).

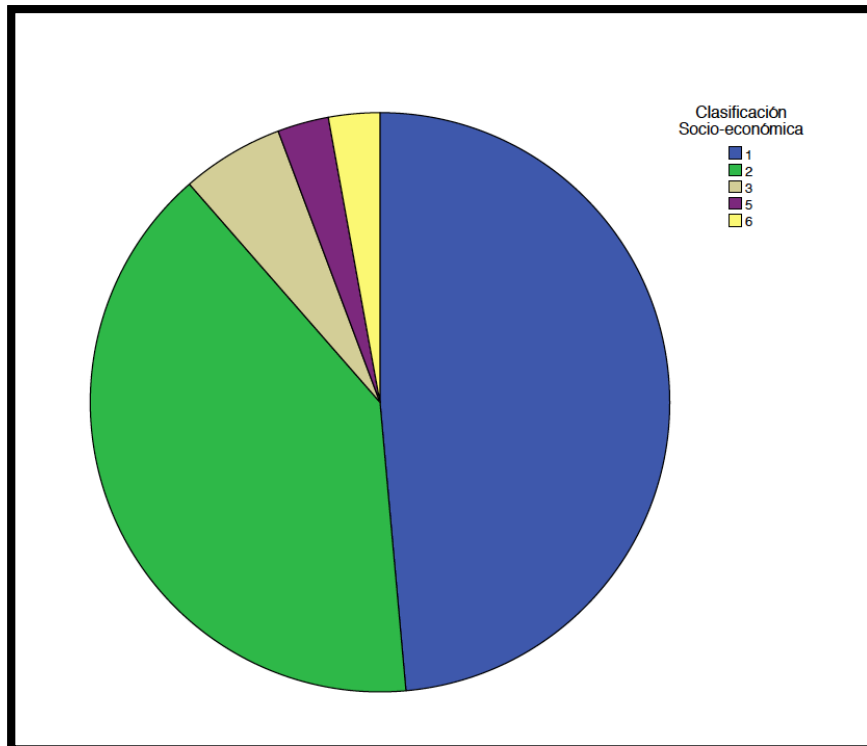
**Tabla 6. Características de los pacientes muertos y los supervivientes con artritis reumatoide que ameritaron hospitalización en la UCI.**

Características	AR muertos N 9	AR vivos N 26	<i>p</i>
<b>Sexo femenino</b>	9 (100%)	14 (53%)	0.012
<b>Edad (años)</b>	69 ± 14	62 ± 13	0.100
<b>Peso</b>	66 ± 11	73 ± 15	0.385
<b>Talla</b>	1.55 (1.53 – 1.64)	1.60 (1.55 – 1.68)	0.780
<b>IMC</b>	26.8 ± 4.6	27.9 ± 4.3	0.500
<b>Días estancia en UC</b>	6 (2 - 8)	5 (3 - 6)	0.615
<b>Días de estancia hospitalaria</b>	2	8 (6 – 10)	0.143
<b>Clasificación socioeconomica</b>			0.706
<b>1</b>	4 (44.4%)	13 (50%)	
<b>2</b>	5 (55.6%)	9 (34%)	
<b>3</b>	0	2 (7.7%)	
<b>4</b>	0	0	

<b>5</b>	0	1 (3.8%)	
<b>6</b>	0	1 (3.8%)	
<b>Tabaquismo actual</b>	1 (11%)	4 (15%)	0.617
<b>Tabaquismo previo</b>	0	5 (19%)	0.203
<b>Alcoholismo</b>	0	4 (15%)	0.286
<b>Dislipidemia</b>	0	8 (31%)	0.066
<b>Obesidad</b>	0	4 (15%)	0.286
<b>Hipertensión</b>	4 (44%)	12 (46%)	0.619
<b>EPOC</b>	0	3 (11%)	0.397
<b>ICC</b>	3 (33.3%)	6 (23%)	0.421
<b>IRC</b>	0	3 (11%)	0.546
<b>Estatina previa</b>	1 (11%)	6 (23%)	0.406
<b>Clopidogrel previo</b>	1 (11%)	1 (4%)	0.454
<b>Anticoagulación previa</b>	0	6 (23%)	0.142
<b>DM2</b>	1 (11%)	4 (15%)	0.617
<b>IAM previo menor de 1 mes</b>	1 (11%)	0	0.257
<b>IAM previo mayor de 1 mes</b>	0	4 (15%)	0.286
<b>Hipotiroidismo</b>	0	4 (15%)	0.286
<b>Factor reumatoide</b>	151 (103 – 216)	241 (88 – 454)	0.217
<b>Anti PCC</b>	522 (44 – 1000)	146 (7 – 377)	0.650
<b>Manifestaciones extraarticulares</b>	2 (28%)	10 (50%)	0.298
<b>Glucocorticoides</b>	5 (55%)	13 (50%)	0.540
<b>AINE</b>	6 (66%)	11 (45%)	0.251
<b>Metotrexato</b>	5 (55%)	10 (38%)	0.306
<b>Hidroxicloroquina</b>	0	9 (34%)	0.044
<b>Cloroquina</b>	0	3 (11%)	0.397
<b>Azatioprina</b>	0	2 (7.7%)	0.546
<b>Leflunomida</b>	0	7 (28%)	0.089
<b>Sulfasalazina</b>	1 (11%)	7 (26%)	0.318
<b>Ciclofosfamida</b>	1 (11%)	0	0.257
<b>Valoración por reumatología</b>	5 (62%)	18 (69%)	0.361

Respecto al nivel socioeconómico de los pacientes identificados con artritis reumatoide se pudo observar que el 89% calificó con bajos ingresos económicos familiares. Esta situación económica podría reflejar porque el 100% de los pacientes no tenían acceso a FARME biológicos.

**Grafica 2. Clasificación socioeconómica de los pacientes con artritis reumatoide.**





## XI. DISCUSIÓN

La evidencia actual de varios estudios poblacionales, confirman que los pacientes con artritis reumatoide tienen un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular<sup>117,118</sup>. Un ejemplo de ello es la Corte Nacional Retrospectiva de Taiwan que incluyo a 23.7 millones de personas en donde los pacientes con artritis reumatoide tiene 1.33 veces más probabilidad de presentar infarto agudo de miocardio que los controles<sup>119</sup>; pues de 29,260 pacientes identificados con artritis reumatoide se reportó un incidencia acumulada de infarto agudo al miocardio 3.1%. Si bien no hay duda del mayor riesgo cardiovascular de los pacientes con artritis reumatoide poco estudios se han enfocado en el análisis del infarto al miocardio en esta patologia autoinmune sistémica.

En este sentido, del 2003 al 2005 se concentraron los datos de más de 1000 hospitales de 37 estados de EUA. Los datos de estos egresos hospitalarios se publicaron en 2010 como la base de datos nacional de EUA (Nationwide Inpatient sample dataset) que consta de 23, 977, 347 pacientes entre los cuales se identificó a 1,112,676 (4.6%) pacientes con infarto al miocardio y de ellos 13,029 (1.2%) tenían el diagnóstico de artritis reumatoide<sup>120</sup>. En nuestro estudio identificamos solo 35 pacientes con artritis reumatoide en 21,042 pacientes ingresados a la unidad coronaria en un periodo de 13 años, lo que representa el 0.14%. Este porcentaje es mucho menor a lo reportado previamente en la base de datos de EUA. Esto podria ser explicado porque nuestro centro es un Instituto Nacional de Salud con referencia solo de las enfermedades cardiovasculares y los datos de EUA corresponden a hospitales de alta especificidad generales con atención a población más diversa. Sin embargo, es importante destacar que la incidencia anual artritis reumatoide en nuestro estudio se encontró con una tendencia a la alza de manera anual en los últimos trece años. El proyecto epidemiológico Rochester Epidemiology Project (REP) analiza los expedientes médicos de los proveedores de salud de Olmsted en Minnesota, ellos identificaron

pacientes con IM del 01 de enero de 1979 al 01 de 2010, identificando 77 pacientes que cumplían los criterios del ACR 1987 para artritis reumatoide. Para cada paciente seleccionaron un control con IM pero sin artritis reumatoide. Otra cohorte es la del Grupo Suizo que dirige el monitoreo multinacional de tendencias y determinantes de enfermedad cardiovascular (The Multinational monitoring of trends and determinants of cardiovascular disease), la cohorte comprende 640 pacientes con artritis reumatoide seropositiva, sin embargo desde 1985 al 2003 han seguido a los pacientes que tenían infarto, en donde se reportó 35 pacientes con artritis reumatoide e infarto concomitante.

En nuestro estudio en un periodo de trece años (2006-2018), encontramos 35 pacientes con artritis reumatoide y enfermedad cardiovascular. En donde el género femenino se observó de manera predominante en un 65%, de manera similar a lo reportado en el estudio REP con 55%. De manera interesante observamos similitud en cuanto al uso de glucocorticoides en nuestra población de estudio (51.4%) con lo reportado por el grupo Suizo con 60%. De manera general otros factores de riesgo cardiovascular son similares entre nuestros pacientes y los estudios mencionados.

Actualmente, la recomendación para la estimación de riesgo cardiovascular es multiplicar por 1.5 el riesgo cardiovascular estimado de población general, sin embargo, hay discordancia entre los diversos métodos para estimar el riesgo cardiovascular. Galarza-Delgado y cols reportaron diferencias en los valores estimados del riesgo cardiovascular a 10 años con 6 diferentes calculadoras. En los mismos pacientes que van desde el 1.5 a 11.

Los estudios observacionales han demostrado que después de 7-10 años de evolución con la enfermedad, existe un incremento en el riesgo de muerte por enfermedades cardiovasculares<sup>121</sup>, y por otro lado un metaanálisis demostró que no existe incremento de eventos cardiovasculares ni mortalidad cardiovascular en pacientes con artritis reumatoide temprana. En nuestro caso todos los pacientes

tenían diagnóstico previo ya con artritis reumatoide establecida por lo que esperamos complicaciones tardías de la enfermedad.

La mortalidad cardiovascular en la artritis reumatoide ha sido recientemente estudiada por Aviña-Zubieta y cols, quienes realizaron un metaanálisis de 24 estudios que incluyó 111,758 pacientes en donde se reportó 22,927 eventos cardiovasculares. Demostraron que la mortalidad por ECV aumenta en un 50% en pacientes con AR en comparación con la población general. Nosotros encontramos que el 25% de estos pacientes presentó un desenlace fatal.

Los cambios en las recomendaciones del tratamiento en la artritis reumatoide en los últimos años, potencialmente tiene beneficios para la disminución del riesgo cardiovascular en estos pacientes debido a un inicio temprano y agresivo, así como también a un apego más estricto al tratamiento y al manejo de las comorbilidades asociadas. En este sentido se ha reportado protección contra el desarrollo de eventos cardiovasculares con el uso de algún FARMEsc de 0.8 (IC 95% 0.65-0.98), por el contrario el uso de los glucocorticoides se asocia a un riesgo de 1.32 (IC 95% 1.02–1.72)<sup>122</sup>. En nuestro cohorte de pacientes con artritis reumatoide e infarto el 50% tenía tratamiento concomitante con glucocorticoides y de manera interesante se observó el uso de hidroxicloroquina en el grupo de pacientes sobrevivientes. Por lo tanto un tratamiento óptimo de la artritis reumatoide con los diferentes FARMEsc, la limitación del uso de los glucocorticoides y los AINE, el manejo agresivo de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales, son esenciales para reducir la carga sustancial que representa esta comorbilidad común.

## **XII. CONCLUSIONES**

Este estudio muestra tendencia al alza en la frecuencia anual de pacientes con artritis reumatoide en la CICU en los últimos 13 años en nuestra población. El tratamiento individual de la artritis reumatoide debe centrarse en la reducción de la inflamación y en el control de los factores de riesgo para prevenir el incremento de la enfermedad cardiovascular en pacientes con artritis reumatoide. Se necesitan más estudios prospectivos para dilucidar este hallazgo en poblaciones de riesgo.

### XIII. ANEXOS

Se hizo la búsqueda en PubMed de bibliografía relacionada, utilizando los términos “*coronary artery disease*”, “*myocardial infarction*” y “*rheumatoid arthritis*”, encontrándose 115 resultados, sin embargo, no se encontró algún trabajo similar al nuestro realizado en población latinoamericana; actualmente sabemos que el comportamiento interracial varía en las distintas enfermedades, resulta de interés médico su investigación.

## **Anexo 2. Recomendaciones del tratamiento en AR de acuerdo a EULAR 2016.**

1. La terapia con FARMESc debe iniciarse tan pronto como se realice el diagnóstico de AR.
2. El tratamiento debe estar dirigido a alcanzar un objetivo de remisión sostenida o baja actividad de la enfermedad en cada paciente.
3. El monitoreo debe ser frecuente en la enfermedad activa (cada 1–3 meses); si no hay mejoría a más tardar 3 meses después del inicio del tratamiento o si no se ha alcanzado el objetivo a los 6 meses, se debe ajustar la terapia. La terapia incluye la optimización de la dosis de MTX (u otro FARMESc) o la vía de administración, 4 o inyecciones intraarticulares de GC en presencia de una o pocas articulaciones activas residuales, y se refiere a un cambio de fármacos solo si estas medidas no lo han hecho.
4. MTX debe ser parte de la primera estrategia de tratamiento. El MTX debe incrementarse rápidamente, generalmente a 25-30 mg / semana, administrado por vía oral o subcutánea, con suplementos de ácido fólico, 4 y la dosis máxima de MTX, si tolerado, debe mantenerse durante aproximadamente 8 a 12 semanas para juzgar la respuesta al tratamiento con MTX.
5. En pacientes con una contraindicación a MTX (o intolerancia temprana), la leflunomida o la sulfasalazina deben considerarse como parte de la (primera) estrategia de tratamiento. La leflunomida (dosificada a 20 mg / día sin la dosis de carga) o la sulfasalazina (escalada a 3 g / día) se consideran las mejores alternativas. Los antimaláricos pueden tener efectos positivos significativos en el metabolismo de los lípidos y la glucosa<sup>139</sup> y pueden reducir el riesgo cardiovascular en la AR.<sup>140</sup> Sin embargo, el daño articular no se retrasa en una medida similar a la de otros FARMESc.
6. Se debe considerar la GC a corto plazo cuando se inician o cambian los FARMESc, en diferentes regímenes de dosis y vías de administración, pero deben reducirse lo más rápidamente posible clínicamente. Por lo tanto, es importante reiterar que el Grupo de

trabajo recomienda usar GC en combinación con FARMEsc principalmente como terapia puente hasta que los FARME alcancen su máximo efecto.

7. Si el objetivo del tratamiento no se logra con la primera estrategia de FARMEsc, en ausencia de factores de mal pronóstico, se deben considerar otros FARMEsc.
8. Si el objetivo del tratamiento no se alcanza con la primera estrategia de FARMEsc, cuando se presentan factores de mal pronóstico, se debe considerar la adición de un FARM Eb o un FARM E sd.
9. FARM Eb y FARM E sd deben combinarse con un FARM Esc; en pacientes que no pueden usar FARM Esc como comedicación, los inhibidores de la vía de IL-6 y los FARM E sd pueden tener algunas ventajas en comparación con otros FARM Eb.
10. Si un FARM Eb o FARM E sd ha fallado, se debe considerar el tratamiento con otro FARM Eb o un FARM E sd; Si una de las terapias con inhibidores de TNF ha fallado, los pacientes pueden recibir otro inhibidor de TNF o un agente con otro modo de acción.
11. Si un paciente está en remisión persistente después de tener un GC disminuido, se puede considerar disminuir los FARM Eb, especialmente si este tratamiento se combina con un FARM Esc.
12. Si un paciente se encuentra en remisión persistente, se podría considerar reducir el FARM Esc.

### **Anexo 3. Recomendaciones de tratamiento de AR de acuerdo a ACR 2015.**

#### **Recomendaciones para pacientes con AR temprana.**

- El objetivo ideal debe ser una baja actividad o remisión de la enfermedad, según lo determine el médico y el paciente. En algunos casos, se puede elegir otro objetivo porque la tolerancia al riesgo de los pacientes o las comorbilidades pueden mitigar las elecciones habituales.
- Para los pacientes con AR sintomática temprana, recomendamos encarecidamente la monoterapia con FARME sobre la terapia doble o triple, en pacientes con baja actividad de la enfermedad y recomendamos condicionalmente la monoterapia con FARME sobre la terapia doble o triple en pacientes con actividad moderada o alta de la enfermedad. El metotrexato debe ser la terapia inicial preferida para la mayoría de los pacientes con AR temprana con enfermedad activa.
- Para pacientes con actividad de la enfermedad moderada o alta a pesar del tratamiento con FARME (con o sin glucocorticoides), recomendamos encarecidamente el tratamiento con una combinación de FARME o TNF o un producto biológico sin TNF, con o sin metotrexato (MTX) sin ningún orden en particular, en lugar de continuar con la monoterapia FARME. La terapia biológica se debe usar en combinación con MTX sobre monoterapia biológica, cuando sea posible, debido a una eficacia superior.
- Para los pacientes con actividad de la enfermedad moderada o alta a pesar de cualquiera de las terapias biológicas o FARME anteriores, recomendamos condicionalmente agregar glucocorticoides en dosis bajas (definidos como  $\leq 10$  mg/día de prednisona o equivalente). Los glucocorticoides en dosis bajas también se pueden usar en pacientes que necesitan un puente hasta que se den cuenta de los beneficios de la terapia con FARME. La relación riesgo/beneficio de la terapia con glucocorticoides es favorable siempre que la dosis sea baja y la duración de la terapia sea corta.



- Para los pacientes que experimentan un brote de Ar, recomendamos condicionalmente agregar glucocorticoides por un corto plazo (<3 meses de tratamiento) a la dosis más baja posible por el menor tiempo posible, para proporcionar una relación de riesgo-beneficio favorable para el paciente.

### **Recomendaciones para pacientes con AR establecida.**

- El objetivo ideal debe ser una baja actividad o remisión de la enfermedad, según lo determine el médico y el paciente. En algunos casos, sin embargo, se puede elegir otro objetivo porque la tolerancia de los pacientes o las comorbilidades pueden mitigar las elecciones habituales.
- Para los pacientes sin tratamiento previo con FARME, con baja actividad de la enfermedad, recomendamos encarecidamente el uso de la monoterapia con FARME sobre un TNFi. Para los pacientes sin tratamiento previo con FARME con actividad de enfermedad moderada o alta, recomendamos condicionalmente la monoterapia con FARME sobre la terapia doble o triple y la monoterapia con FARME sobre tofacitinib. En general, MTX debe ser la terapia inicial preferida para la mayoría de los pacientes con AR establecida con enfermedad activa.
- Para los pacientes con actividad de la enfermedad moderada o alta a pesar de la monoterapia con FARME, incluido el metotrexato, recomendamos encarecidamente el uso de FARME combinados o la adición de un anti TNF o un biológico o tofacitinib (todas las opciones con o sin metotrexato) en ningún orden particular de preferencia, en lugar de continuar monoterapia. La terapia biológica debe usarse en combinación con MTX sobre monoterapia biológica, cuando sea posible, debido a su eficacia superior. Para todos los escenarios para la AR establecida a continuación, el tratamiento puede ser con o sin MTX.
- Para la actividad de la enfermedad moderada o alta a pesar de la terapia con anti TNF en pacientes que actualmente no reciben FARME, recomendamos encarecidamente que se agreguen uno o dos FARME a la terapia con anti TNF.
- Si la actividad de la enfermedad es moderada o alta a pesar de la terapia biológica del anti TNF, recomendamos el uso de un producto biológico no anti TNF.

- Si la actividad de la enfermedad es moderada o alta a pesar de la terapia biológica que no es TNF, recomendamos el uso de otro producto biológico que no sea TNF. Sin embargo, si un paciente ha fallado en múltiples productos biológicos no anti TNF y son anti TNF-naïve con actividad de enfermedad moderada o alta, recomendamos condicionalmente el tratamiento con un anti TNF.
- Para los pacientes con actividad de la enfermedad moderada o alta a pesar del tratamiento previo con al menos un anti TNF y al menos un producto biológico que no es anti TNF, recomendamos el tratamiento primero con otro producto biológico que no sea anti TNF. Sin embargo, cuando un producto biológico sin TNF no es una opción (por ejemplo, el paciente no acepta la terapia biológica sin TNF debido a la ineficacia o los efectos secundarios), recomendamos el tratamiento con tofacitinib de forma condicional.
- Si la actividad de la enfermedad es moderada o alta a pesar del uso de múltiples (2+) terapias de anti TNF (en secuencia, no simultáneamente), recomendamos condicionalmente la terapia biológica sin TNF y luego el tratamiento con tofacitinib condicionalmente cuando un producto biológico que no es TNF no es una opción.
- Si la actividad de la enfermedad es moderada o alta a pesar de cualquiera de las terapias biológicas o FARME anteriores, recomendamos condicionalmente agregar glucocorticoides en dosis bajas.
- Si los pacientes con AR establecida experimentan una recaída mientras reciben tratamiento con FARME, biológicos anti TNF o sin TNF, recomendamos condicionalmente agregar glucocorticoides a corto plazo (<3 meses de tratamiento) a la dosis más baja posible y por el menor tiempo posible para proporcionar la mejor relación beneficio-riesgo para el paciente.
- En pacientes con AR establecida y baja actividad de la enfermedad pero no remisión, recomendamos encarecidamente continuar el tratamiento con FARME, biológico anti TNF, biológico sin TNF o tofacitinib en lugar de suspender la medicación respectiva.
- En pacientes con AR establecida actualmente en remisión, recomendamos condicionalmente la terapia con FARME, biológico anti TNF, biológico sin TNF o tofacitinib.

- Recomendamos encarecidamente no interrumpir todos los tratamientos en pacientes con AR establecida en remisión de la enfermedad.

### **Recomendaciones para pacientes con AR y comorbilidades de alto riesgo.**

#### Insuficiencia cardíaca congestiva

- En pacientes con AR establecida con actividad de enfermedad moderada o alta e insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) clase III o IV de la New York Heart Association (NYHA), recomendamos condicionalmente usar una terapia de combinación de FAME, un producto biológico que no sea TNF o tofacitinib en lugar de anti TNF.
- Si los pacientes en esta población son tratados con un anti TNF y su ICC empeora mientras están en tratamiento, recomendamos condicionalmente cambiar a la terapia de combinación de FARME, un producto biológico sin TNF o tofacitinib en lugar de un anti TNF diferente.

#### Hepatitis B

- En pacientes con AR establecida con actividad de la enfermedad moderada o alta y evidencia de infección por hepatitis B activa (antígeno de superficie de hepatitis positivo > 6 meses), que están recibiendo o han recibido un tratamiento antiviral eficaz, recomendamos encarecidamente tratarlos como pacientes sin esta condición.
- Para un paciente con inmunidad natural por exposición previa a la hepatitis B (es decir, pruebas de función hepática positiva y de anticuerpos contra el núcleo de HB y anticuerpos contra HBs), recomendamos las mismas terapias que aquellos sin tales hallazgos siempre que se controle la carga viral del paciente.
- Para los pacientes con hepatitis B crónica que no reciben tratamiento, la derivación a la terapia antiviral es apropiada antes de la terapia inmunosupresora.

## Hepatitis C

- En pacientes con AR establecida con actividad de enfermedad moderada o alta y evidencia de infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC), que están recibiendo o han recibido un tratamiento antiviral efectivo, recomendamos tratarlos de la misma manera que a los pacientes sin esta afección.
- Recomendamos que los reumatólogos trabajen con gastroenterólogos y / o hepatólogos que supervisen a los pacientes y reevalúen la idoneidad de la terapia antiviral. Esto es importante teniendo en cuenta la reciente disponibilidad de una terapia altamente efectiva para el VHC, lo que puede llevar a un mayor número de pacientes con VHC que se tratan con éxito.
- Si el mismo paciente no está requiriendo o recibiendo tratamiento antiviral para su hepatitis C, recomendamos condicionalmente usar la terapia FARME en lugar de anti TNF.

## Malignidad

### Melanoma anterior y cáncer de piel no melanoma

- En pacientes con AR establecida y actividad de la enfermedad moderada o alta y un historial de cáncer de piel previamente tratado o no tratado (melanoma o no melanoma), recomendamos condicionalmente el uso de la terapia FARME sobre los biológicos o tofacitinib.

### Trastornos linfoproliferativos previos

- En pacientes con AR establecida con actividad de la enfermedad moderada o alta y antecedentes de un trastorno linfoproliferativo previamente tratado, recomendamos encarecidamente el uso de rituximab en lugar de un anti TNF y recomendamos condicionalmente el uso de la terapia de combinación FARME, abatacept o tocilizumab en lugar de anti TNF.

### Cáncer de órgano sólido anterior

- En pacientes con AR establecida con actividad de la enfermedad moderada o alta y cáncer de órganos sólidos tratado previamente, recomendamos condicionalmente que se traten del mismo modo que se trataría a un paciente con AR sin antecedentes de cáncer de órganos sólidos.

### Infecciones graves

- En pacientes con AR establecida con actividad de enfermedad moderada o alta y con infección (es) previa (s) previa, recomendamos el uso de una terapia de combinación de FARME o abatacept en lugar de anti TNF.

### **Recomendaciones para el uso de vacunas en pacientes con AR con FARME y/o terapia biológica**

- En pacientes con AR temprana o establecida de 50 años o más, recomendamos condicionalmente administrar la vacuna contra el herpes zoster antes de que el paciente reciba terapia biológica o tofacitinib.
- En pacientes con AR temprana o establecida que actualmente reciben medicamentos biológicos, recomendamos condicionalmente que no se administren vacunas vivas atenuadas, como la vacuna contra el herpes zoster.
- En pacientes con AR temprana o establecida que actualmente reciben medicamentos biológicos, recomendamos encarecidamente el uso de vacunas inactivadas/muertas indicadas de manera apropiada.

### Tuberculosis

El panel recomienda la detección para identificar tuberculosis latente (TBL) en todos los pacientes con AR que se consideran para terapia con productos biológicos,

independientemente de la presencia de factores de riesgo. Se recomienda que los médicos realicen un historial para identificar los factores de riesgo de TB.

El panel recomienda la prueba cutánea de tuberculina (PPD) o los ensayos de liberación de interferón gamma (IGRA) como prueba inicial en todos los pacientes con AR que comienzan con productos biológicos, independientemente de los factores de riesgo de TBL. Se recomienda el uso de IGRA sobre la PPD en pacientes que previamente habían recibido la vacuna Bacillus-Calmette-Guérin (BCG), debido a las altas tasas de pruebas de falsos positivos para el PPD.

El panel recomienda que los pacientes con AR con una prueba positiva inicial o repetida de PPD o IGRA deben realizarse una radiografía de tórax y, si el resultado es positivo para una exposición previa de TB o una TB activa, se recomienda realizar un examen de esputo para verificar la presencia de TB activa. Los pacientes con AR con una prueba de detección negativa PPD o IGRA pueden no necesitar más estudios en ausencia de factores de riesgo y / o sospecha clínica de TB. Dado que los pacientes con AR pueden tener resultados falsos negativos de PPD o IGRA debido a la inmunosupresión, un PPD negativo o IGRA no debe interpretarse como una exclusión de la posibilidad de que el paciente tenga TBL. En consecuencia, en pacientes con AR inmunodeprimidos con factores de riesgo para TBL y pruebas de detección iniciales negativas, el panel recomienda que se considere repetir el PPD o IGRA, 1–3 semanas después del resultado negativo inicial.

Si el paciente con AR tiene una TB activa o latente según los resultados de la prueba, el panel recomienda un tratamiento antituberculoso adecuado y considerar la derivación a un especialista. El tratamiento con productos biológicos se puede iniciar o reanudar después de 1 mes de tratamiento de TB latente con medicamentos antituberculosos y después de completar el tratamiento de TB activa, según corresponda.

El panel recomienda pruebas anuales en pacientes con AR que viven, viajan o trabajan en situaciones donde la exposición a la TB es probable mientras continúan el tratamiento con productos biológicos. Se espera que los pacientes que dan positivo para PPD o IGRA al inicio del estudio sigan siendo positivos para estas pruebas incluso después de un tratamiento exitoso de la TB. Estos pacientes necesitan monitoreo para detectar signos y

síntomas clínicos de TB recurrente, ya que repetir las pruebas no ayudará en el diagnóstico de TB recurrente.

#### Vacunas.

El panel recomienda que se realicen todas las vacunas (Neumococo, Influenza estacional y Hepatitis B), vacunas recombinantes [Virus del Papiloma Humano (VPH) para el cáncer cervical] y vacunas de virus vivos atenuados (Herpes Zoster) antes de comenzar una FARME o un producto biológico.

También recomienda que, si no se realiza previamente, la vacunación con la vacuna neumocócica, la influenza estacional, la hepatitis B y la vacuna contra el VPH, se debe realizar en pacientes con AR que ya tomaron un FAME o un producto biológico.

El panel recomienda la vacunación con la vacuna contra el herpes zóster en pacientes con AR que ya están tomando un FARME. Todas las vacunas deben administrarse según la edad y el riesgo, y los médicos deben consultar las instrucciones de vacunación y las recomendaciones de los CDC para obtener detalles sobre la dosificación y los problemas de tiempo relacionados con las vacunas.

Anexo 4.



**SALUD**  
SECRETARÍA DE SALUD



Instituto Nacional de Cardiología  
Ignacio Chávez  
Evolución Continua



Ref: INCAR-DG-DI-CI-369-2018

**Dictamen del Comité de Investigación**

No. de protocolo en el INCAR:	PT-18-095
Nombre del estudio:	Frecuencia de artritis reumatoide en cardiopatía isquémica en una unidad de cuidados intensivos coronarios: estudio de vida real en un centro de referencia nacional.
Número del estudio:	—
Sitio donde se realizará el estudio:	Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez
Domicilio del sitio donde se realizará el estudio:	Juan Badiano No. 1, Colonia Sección XVI, C.P. 14080. Tlalpan, Ciudad de México.

Ciudad de México, a 25 septiembre de 2018.

**Dra. Laura Aline Martínez Martínez**  
Investigador Responsable del Proyecto  
Departamento de Reumatología  
Presente.

Dra. Martínez:

Le informamos que los documentos que se mencionan a continuación, han sido revisados y aprobados por el Comité de Investigación del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, sito en Juan Badiano No. 1, Col. Sección XVI, C.P. 14080, Tlalpan, Ciudad de México.

1. Propuesta de proyecto de investigación, en español.

El Comité de Investigación no sella ningún documento, sólo emite dictamen.

Le envío un cordial saludo.

Atentamente,

EL PRESIDENTE DEL COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

**Dr. Gilberto Vargas Alarcón**  
Subdirector de Investigación Básica y Tecnológica.

c.c.p. Expediente  
GVA'ehg

Juan Badiano 1, Col. Sección XVI, Del. Tlalpan, C.P. 14080. Ciudad de México  
Tel. 5573 - 2911 ext. 24202, 24203 y 9 | <https://www.cardiologia.org.mx>





**SALUD**  
SECRETARÍA DE SALUD



Instituto Nacional de Cardiología  
Ignacio Chávez  
Evolución Continua



**INCAR-DG-DI-CI-339-2018**

Ciudad de México, a 25 de septiembre de 2018.

**Dra. Laura Aline Martínez Martínez**  
Departamento de Reumatología  
Presente.

Dra. Martínez::

El Comité de Investigación en sesión reglamentaria revisó el protocolo: **Frecuencia de artritis reumatoide en cardiopatía isquémica en una unidad de cuidados intensivos coronarios: estudio de vida real en un centro de referencia nacional**, en el que usted funge como responsable, y resolvió:

- Aprobarlo y turnarlo al Comité de Ética en Investigación
- Aprobarlo, no requiere sanción del Comité de Ética en Investigación
- Aprobarlo y turnarlo al Comité Interno para el Cuidado y Uso de los Animales de Laboratorio (CICUAL)
- Solicitar su revisión y nuevo envío
- Rechazarlo

COMENTARIOS:

La aceptación definitiva del protocolo queda sujeta al dictamen aprobatorio del Comité de Ética en Investigación.

Atentamente,

EL PRESIDENTE DEL COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

**Dr. Gilberto Vargas Alarcón**  
Subdirector de Investigación Básica y Tecnológica.

c.c.p. Archivo

GVA'ehg

Juan Badiano 1, Col. Sección XVI, Del. Tlalpan, C.P. 14080. Ciudad de México  
Tel. 5573 - 2911 ext. 24202, 24203 y 9 | <https://www.cardiologia.org.mx>

#### XIV. BIBLIOGRAFÍA

1. Smolen JS, Aletaha D, Barton A, et al. Rheumatoid arthritis. *Nature Reviews*. 2018; 4; 1-23.
2. Malmstrom V, Catrina AI, Klareskog L. The immunopathogenesis of seropositive rheumatoid arthritis: from triggering to targeting. *Nat. Rev. Immunol.* 2017; 17; 60–75.
3. Tobon GJ, Youinou P, Saraux A. The environment, geo-epidemiology, and autoimmune disease: rheumatoid arthritis. *J. Autoimmun.* 2010; 35; 10–14.
4. Malemba JJ, et al. The epidemiology of rheumatoid arthritis in Kinshasa, Democratic Republic of Congo—a population-based study. *Rheumatology*. 2012; 51; 1644–47.
5. Peschken CA, Esdaile JM. Rheumatic diseases in North America's indigenous peoples. *Semin. Arthritis Rheum.* 1999; 28; 368–91.
6. MacGregor AJ, et al. Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. *Arthritis Rheum.* 2000; 43; 30–37.
7. Padyukov L, et al. A genome-wide association study suggests contrasting associations in ACPA-positive versus ACPA-negative rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011; 70; 259–65.
8. Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ. The shared epitope hypothesis: an approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1987; 30; 1205–13.
9. Stahl EA, et al. Genome-wide association study meta-analysis identifies seven new rheumatoid arthritis risk loci. *Nat Genet.* 2010; 42; 508–14.
10. Raychaudhuri S, et al. Genetic variants at CD28, PRDM1 and CD2/CD58 are associated with rheumatoid arthritis risk. *Nat. Genet.* 2009; 41; 1313–18.
11. Viatte S, et al. Replication of associations of genetic loci outside the HLA region with susceptibility to anti cyclic citrullinated peptide-negative rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68; 1603–13.

12. Viatte S, et al. Genetic markers of rheumatoid arthritis susceptibility in anti-citrullinated peptide antibody negative patients. *Ann Rheum Dis*. 2012; 71; 1984–90.
13. Gomez-Cabrero D, et al. High-specificity bioinformatics framework for epigenomic profiling of discordant twins reveals specific and shared markers for ACPA and ACPA-positive rheumatoid arthritis. *Genome Med*. 2016; 8; 124.
14. Liu Y, et al. Epigenome-wide association data implicate DNA methylation as an intermediary of genetic risk in rheumatoid arthritis. *Nat Biotechnol*. 2013; 31; 142–47.
15. Meng, W. et al. DNA methylation mediates genotype and smoking interaction in the development of anti citrullinated peptide antibody-positive rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2017; 19; 71.
16. Frank-Bertoncelj M, et al. Epigenetically-driven anatomical diversity of synovial fibroblasts guides joint-specific fibroblast functions. *Nat Commun*. 2017; 8; 14852.
17. Ngo ST, Steyn FJ, McCombe PA. Gender differences in autoimmune disease. *Front Neuroendocrinol*. 2014; 35; 347–69.
18. Crowson CS, et al. The lifetime risk of adult-onset rheumatoid arthritis and other inflammatory autoimmune rheumatic diseases. *Arthritis Rheum*. 2011; 63; 633–39.
19. Alpizar-Rodriguez D, Pluchino N, Canny G, Gabay C, Finckh A. The role of female hormonal factors in the development of rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2017; 56; 1254–63.
20. Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 American College of Rheumatology criteria: a systematic review. *Semin. Arthritis Rheum*. 2006; 36; 182–88.
21. Sugiyama D, et al. Impact of smoking as a risk factor for developing rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69; 70–81.
22. Vesperini V, et al. Association of tobacco exposure and reduction of radiographic progression in early rheumatoid arthritis: results from a French multicenter cohort. *Arthritis Care Res*. 2013; 65; 1899–1906.
23. Kallberg H, et al. Smoking is a major preventable risk factor for rheumatoid arthritis: estimations of risks after various exposures to cigarette smoke. *Ann Rheum Dis*.

- 2011: 70; 508–511.
24. Sokolove J, et al. Increased inflammation and disease activity among current cigarette smokers with rheumatoid arthritis: a cross-sectional analysis of US veterans. *Rheumatology*. 2016: 55; 1969–77.
  25. Stolt P, et al. Silica exposure is associated with increased risk of developing rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA study. *Ann Rheum Dis*. 2005: 64; 582–86.
  26. Webber MP, et al. Nested case-control study of selected systemic autoimmune diseases in World Trade Center rescue/recovery workers. *Arthritis Rheumatol*. 2015: 67; 1369–76.
  27. Hajishengallis G. Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2015: 15; 30–44.
  28. Kharlamova N, et al. Antibodies to *Porphyromona gingivalis* indicate interaction between oral infection, smoking, and risk genes in rheumatoid arthritis etiology. *Arthritis Rheumatol*. 2016: 68; 604–13.
  29. König MF, et al. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*-induced hypercitrullination links periodontal infection to autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Sci Transl Med*. 2016: 8; 369ra176.
  30. Scher JU, et al. Expansion of intestinal *Prevotella copri* correlates with enhanced susceptibility to arthritis. 2013. *eLife* 2, e01202.
  31. Naciute M, et al. Frequency and significance of parvovirus B19 infection in patients with rheumatoid arthritis. *J Gen Virol*. 2016: 97; 3302–12.
  32. Gasque P, Bandjee MC, Reyes MM, Viasus D. Chikungunya pathogenesis: from the clinics to the bench. *J Infect Dis*. 2016: 214; 446–48.
  33. Tan EM, Smolen JS. Historical observations contributing insights on etiopathogenesis of rheumatoid arthritis and role of rheumatoid factor. *J Exp Med*. 2016: 213; 1937–50.
  34. Radner H, Lesperance T, Accortt NA, Solomon DH. Incidence and prevalence of cardiovascular risk factors among patients with rheumatoid arthritis, psoriasis, or

- psoriatic arthritis. *Arthritis Care Res.* 2017; 69; 1510–18.
35. Markusse IM, et al. Long-term outcomes of patients with recent-onset rheumatoid arthritis after 10 years of tight controlled treatment: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2016; 164; 523–31.
  36. Castor, C. W. The microscopic structure of normal human synovial tissue. *Arthritis Rheum.* 1960; 3; 140–51.
  37. Bartok B, Firestein GS. Fibroblast-like synoviocytes: key effector cells in rheumatoid arthritis. *Immunol Rev.* 2010; 233; 233–55.
  38. Ziff M. Relation of cellular infiltration of rheumatoid synovial membrane to its immune response. *Arthritis Rheum.* 1974; 17; 313–19.
  39. Randen I, et al. Clonally related IgM rheumatoid factors undergo affinity maturation in the rheumatoid synovial tissue. *J Immunol.* 1992; 148; 3296–3301.
  40. Keyszer G, et al. Differential expression of cathepsina B and L compared with matrix metalloproteinases and their respective inhibitors in rheumatoid arthritis and osteoarthritis: a parallel investigation by semiquantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction and immunohistochemistry. *Arthritis Rheum.* 1998; 41; 1378–87.
  41. Bottini N, Firestein GS. Duality of fibroblast-like synoviocytes in RA: passive responders and imprinted aggressors. *Nat Rev Rheumatol.* 2013; 9; 24–33.
  42. Tak PP, Zvaifler NJ, Green DR, Firestein GS. Rheumatoid arthritis and p53: how oxidative stress might alter the course of inflammatory diseases. *Immunol.* 2000; 21; 78–82.
  43. Schett G, Gravallese E. Bone erosion in rheumatoid arthritis: mechanisms, diagnosis and treatment. *Nat Rev Rheumatol.* 2012; 8; 656–64.
  44. Redlich K, Smolen JS. Inflammatory bone loss: pathogenesis and therapeutic intervention. *Nat Rev Drug Discov.* 2012; 11; 234–50.
  45. Krishnamurthy A. et al. Identification of a novel chemokine-dependent molecular mechanism underlying rheumatoid arthritis-associated autoantibody-mediated bone loss. *Ann. Rheum. Dis.* 2016; 75; 721–29.

46. Hayer S. et al. Tenosynovitis and osteoclast formation as the initial preclinical changes in a murine model of inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007; 56; 79–88.
47. Nakano S. et al. Immunoregulatory role of IL-35 in T cells of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2015; 54; 1498–1506.
48. Genovese MC, et al. Baricitinib in patients with refractory rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2016; 374;1243–52.
49. Boyle DL, et al. The JAK inhibitor tofacitinib suppresses synovial JAK1 STAT signalling in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2015; 74; 1311–16.
50. Genovese, M. C. Inhibition of p38: has the fat lady sung? *Arthritis Rheum.* 2009; 60; 317–20.
51. Genovese MC, et al. A phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled parallel-group study of 2 dosing regimens of fostamatinib in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to a tumor necrosis factor-alpha antagonist. *J Rheumatol.* 2014; 41; 2120–28.
52. Firestein, G. S. The disease formerly known as rheumatoid arthritis. *Arthritis Res. Ther.* 2014; 16; 114.
53. Smolen JS, et al. Validity and reliability of the twenty-eight-joint count for the assessment of rheumatoid arthritis activity. *Arthritis Rheum.* 1995; 38; 38–43.
54. Koduri G, et al. Interstitial lung disease has a poor prognosis in rheumatoid arthritis: results from an inception cohort. *Rheumatology.* 2010; 49; 1483–89.
55. Bongartz T, et al. Incidence and mortality of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum.* 2010; 62; 1583–91.
56. Minichiello E, Semerano L, Boissier MC. Time trends in the incidence, prevalence, and severity of rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Joint Bone Spine.* 2016; 83; 625–630.
57. Theander L. et al. Severe extraarticular manifestations in a community-based cohort of patients with rheumatoid arthritis: risk factors and incidence in relation to treatment with tumor necrosis factor inhibitors. *J. Rheumatol.* 2017; 44; 981–987.

58. Aletaha D. et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69; 1580–88.
59. Aggarwal, R. et al. Distinctions between diagnostic and classification criteria? *Arthritis Care Res.* 2015; 67; 891–897.
60. Radner H, Neogi T, Smolen JS, Aletaha D. Performance of the 2010 ACR/EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis.* 2014; 73; 114–123.
61. Smolen JS, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis.* 2017; 0: 1–18.
62. Singh JA, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. 2016; 68; 1-26.
63. Agca R, et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76; 17-28.
64. Sokka T, Abelson B, Pincus T. Mortality in rheumatoid arthritis: 2008 update. *Clin Exp Rheumatol.* 2008; 26(Suppl 51); 35-61.
65. 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. *Ann Rheum Dis.* 2012; 71;1524-9.
66. 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 Rheum.* 2008; 59;1690-7.
67. Sandoo A, Chanchlani N, Hodson J, Smith JP, Douglas KM, Kitas GD. Classical cardiovascular disease risk factors associate with vascular function and morphology in rheumatoid arthritis: a six-year prospective study. *Arthritis Res Ther.* 2013; 15; 203.
68. Jafri K, Bartels CM, Shin D, Gelfand JM, Ogdie A. Incidence and Management of Cardiovascular Risk Factors in Psoriatic Arthritis and Rheumatoid Arthritis: A

- Population-Based Study. *Arthritis Care Res.* 2017; 69; 51-7.
69. An J, Alemao E, Reynolds K, et al. Cardiovascular Outcomes Associated with Lowering Low-density Lipoprotein Cholesterol in Rheumatoid Arthritis and Matched Nonrheumatoid Arthritis. *J Rheumatol.* 2016; 43; 1989-96.
70. Sugiyama D, Nishimura K, Tamaki K, et al. Impact of smoking as a risk factor for developing rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69; 70-81.
71. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2005; 352; 1685-95.
72. Solomon DH, Kremer J, Curtis JR, et al. Explaining the cardiovascular risk associated with rheumatoid arthritis: traditional risk factors versus markers of rheumatoid arthritis severity. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69; 1920-5.
73. Mantel Å, Holmqvist M, Nyberg F, et al. Risk factors for the rapid increase in risk of acute coronary events in patients with new-onset rheumatoid arthritis: a nested case-control study. *Arthritis Rheumatol.* 2015; 67; 2845-54.
74. Arts EE, Fransen J, den Broeder AA, Poppa 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.
75. Navarro-Millán I, Yang S, DuVall SL, et al. Association of hyperlipidaemia, inflammation and serological status and coronary heart disease among patients with rheumatoid arthritis: data from the National Veterans Health Administration. *Ann Rheum Dis.* 2016; 75; 341-7.
76. Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Lopez-Diaz MJ, et al. HLA-DRB1 and persistent chronic inflammation contribute to cardiovascular events and cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007; 57; 125-32.
77. Myasoedova E, Chandran A, Ilhan B, et al. The role of rheumatoid arthritis (RA) flare and cumulative burden of RA severity in the risk of cardiovascular disease. *Ann Rheum Dis.* 2016; 75; 560-5.
78. Karpouzas GA, Malpeso J, Choi TY, Li D, Munoz S, Budoff MJ. Prevalence, extent



- and composition of coronary plaque in patients with rheumatoid arthritis without symptoms or prior diagnosis of coronary artery disease. *Ann Rheum Dis.* 2014; 73; 1797-804.
79. Giles JT, Post WS, Blumenthal RS, et al. Longitudinal predictors of progression of carotid atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2011; 63; 3216-25.
80. Rho YH, Chung CP, Oeser A, et al. Inflammatory mediators and premature coronary atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009; 61; 1580-5.
81. Giles JT, Szklo M, Post W, et al. Coronary arterial calcification in rheumatoid arthritis: comparison with the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Arthritis Res Ther.* 2009;11; 36.
82. Del Rincón I, Polak JF, O'Leary DH, et al. Systemic inflammation and cardiovascular risk factors predict rapid progression of atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2015; 74;1118-23.
83. Ahmed A, Hollan I, Curran SA, et al. Brief Report: Proatherogenic Cytokine Microenvironment in the Aortic Adventitia of Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68;1361-6.
84. Hot A, Lenief V, Miossec P. Combination of IL-17 and TNF. induces a pro-inflammatory, pro-coagulant and pro-thrombotic phenotype in endothelial cells. *Ann Rheum Dis.* 2012; 71; 768-76.
85. Sidibé A, Mannic T, Arboleas M, et al. Soluble VE-cadherin in rheumatoid arthritis patients correlates with disease activity: evidence for tumor necrosis factor  $\alpha$ -induced VE-cadherin cleavage. *Arthritis Rheum.* 2012; 64; 77-87.
86. Harrison D, Griendling KK, Landmesser U, Hornig B, Drexler H. Role of oxidative stress in atherosclerosis. *Am J Cardiol.* 2003; 91; 7-11.
87. Quiñonez-Flores CM, González-Chávez SA, Del Río Nájera D, Pacheco-Tena C. Oxidative Stress Relevance in the Pathogenesis of the Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. *Biomed Res Int.* 2016; 2016; 6097417.
88. Ikonomidis I, Tzortzis S, Lekakis J, et al. Lowering interleukin-1 activity with anakinra improves myocardial deformation in rheumatoid arthritis. *Heart.* 2009; 95; 1502-7.

89. Vivekanandan-Giri A, Slocum JL, Byun J, et al. High density lipoprotein is targeted for oxidation by myeloperoxidase in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013; 72; 1725-31.
90. De Groot L, Hinkema H, Westra J, et al. Advanced glycation endproducts are increased in rheumatoid arthritis patients with controlled disease. *Arthritis Res Ther*. 2011; 13; 205.
91. López-Longo FJ, Oliver-Miñarro D, de la Torre I, et al. Association between anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and ischemic heart disease in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009; 61; 419-24.
92. Myasoedova E, Crowson CS, Nicola PJ, et al. The influence of rheumatoid arthritis disease characteristics on heart failure. *J Rheumatol*. 2011; 38;1601-6.
93. 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.
94. Giles JT, Malayeri AA, Fernandes V, et al. Left ventricular structure and function in patients with rheumatoid arthritis, as assessed by cardiac magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum*. 2010; 62; 940-51.
95. Giles JT, Fert-Bober J, Park JK, et al. Myocardial citrullination in rheumatoid arthritis: a correlative histopathologic study. *Arthritis Res Ther*. 2012;14; R39.
96. Shi J, Knevel R, Suwannalai P, et al. Autoantibodies recognizing carbamylated proteins are present in sera of patients with rheumatoid arthritis and predict joint damage. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011; 108; 17372-7.
97. Spinelli FR, Pecani A, Ciciarello F, et al. Association between antibodies to carbamylated proteins and subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis patients. *BMC Musculoskelet Disord*. 2017;18: 214.
98. Verbrugge FH, Tang WH, Hazen SL. Protein carbamylation and cardiovascular disease. *Kidney Int*. 2015; 88; 474-8.
99. Thiele GM, Tuma DJ, Willis MS, et al. Soluble proteins modified with acetaldehyde

- and malondialdehyde are immunogenic in the absence of adjuvant. *Alcohol Clin Exp Res*. 1998; 22; 1731-9.
100. Tuma DJ, Kearley ML, Thiele GM, et al. Elucidation of reaction scheme describing malondialdehyde-acetaldehyde-protein adduct formation. *Chem Res Toxicol*. 2001; 14; 822-32.
  101. Thiele GM, Duryee MJ, Anderson DR, et al. Malondialdehyde acetaldehyde adducts and anti-malondialdehyde-acetaldehyde antibodies in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2015; 67; 645-55.
  102. Anderson DR, Duryee MJ, Shurmur SW, et al. Unique antibody responses to malondialdehyde-acetaldehyde (MAA)-protein adducts predict coronary artery disease. *PLoS One*. 2014; 9; e107440.
  103. Zhang J, Chen L, Delzell E, 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; 1301-8.
  104. Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, et al. Lipid paradox in rheumatoid arthritis: the impact of serum lipid measures and systemic inflammation on the risk of cardiovascular disease. *Ann Rheum Dis*. 2011; 70; 482-7.
  105. Liao KP, Liu J, Lu B, Solomon DH, Kim SC. Association between lipid levels and major adverse cardiovascular events in rheumatoid arthritis compared to non-rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheumatol*. 2015; 67; 2004-10.
  106. Navarro-Millán I, Yang S, DuVall SL, et al. Association of hyperlipidaemia, inflammation and serological status and coronary heart disease among patients with rheumatoid arthritis: data from the National Veterans Health Administration. *Ann Rheum Dis*. 2016; 75; 341-7.
  107. Charles-Schoeman C, Watanabe J, Lee YY, et al. Abnormal function of high-density lipoprotein is associated with poor disease control and an altered protein cargo in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009; 60; 2870-9.
  108. Watanabe J, Charles-Schoeman C, Miao Y, et al. Proteomic profiling following immunoaffinity capture of high-density lipoprotein: association of acute-phase

- proteins and complement factors with proinflammatory high-density lipoprotein in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2012; 64; 1828-37.
109. Rodríguez-Carrio J, López-Mejías R, Alperi-López M, et al. Paraoxonase 1 Activity Is Modulated by the rs662 Polymorphism and IgG Anti-High-Density Lipoprotein Antibodies in Patients With Rheumatoid Arthritis: Potential Implications for Cardiovascular Disease. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68; 1367-76.
110. Charles-Schoeman C, Lee YY, Shahbazian A, et al. Association of paraoxonase 1 gene polymorphism and enzyme activity with carotid plaque in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2013; 65; 2765-72.
111. Escalante A, Haas RW, del Rincón I. Paradoxical effect of body mass index on survival in rheumatoid arthritis: role of comorbidity and systemic inflammation. *Arch Intern Med.* 2005; 165;1624-9.
112. Choi HK, Nguyen US, Niu J, Danaei G, Zhang Y. Selection bias in rheumatic disease research. *Nat Rev Rheumatol.* 2014; 10; 403-12.
113. England BR, Baker JF, Sayles H, et al. Body Mass Index, Weight Loss, and Cause-Specific Mortality in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2018; 70; 11-8.
114. Baker JF, Billig E, Michaud K, et al. Weight Loss, the Obesity Paradox, and the Risk of Death in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2015; 67; 1711-7.
115. Rho YH, Chung CP, Solus JF, et al. Adipocytokines, insulin resistance, and coronary atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2010; 62; 1259-64.
116. Pelaez-Ballestas I, et. al. Epidemiology of the Rheumatic Diseases in Mexico. A Study of 5 Regions Based on the COPCORD Methodology. *J Rheumatol.* 2011; 86; 3-8.
117. Blum A, et al. Rheumatoid arthritis (RA) and cardiovascular disease. *Autoimmunity Reviews.* 2019; 18; 679-90.
118. Prasad M, et al. Cardiorheumatology: cardiac involvement in systemic rheumatic disease. *Nature Reviews.* 2014; 1-9.
119. Wei-Sheng Chung WS, et al. Rheumatoid arthritis and risk of acute myocardial

- infarction-A nationwide retrospective cohort study. *International Journal of Cardiology*. 2013; 168; 4750-54.
120. Francis ML, et al. Outcomes in Patients with Rheumatoid Arthritis and Myocardial Infarction. *The American Journal of Medicine*. 2010;123; 923-28.
121. Van den Hoek. Mortality in patients with rheumatoid arthritis: a 15-year prospective cohort study. *Rheumatol Int*. 2017; 37; 487-93.
122. Sussa S, et al. Antirheumatic Drug Use and the Risk of Acute Myocardial Infarction. *Arthritis and Rheumatism*. 2006; 55; 521-36.