

El Residente

REVISIÓN - OPINIÓN

Enfermedad aterosclerótica coronaria en artritis reumatoide

Claudia Nallely Olvera-Palafox,^{*} Alejandra Flores-Chávez,^{**,***}
Jonathan Rodrigo Romero-Moreno,^{**,***} David Cardona-Müller,⁺
Xóchitl Trujillo-Trujillo,⁺⁺ Laura González-López⁺⁺⁺

RESUMEN. En el mecanismo de la aterosclerosis subclínica en pacientes con AR, se ha descrito la influencia tanto de la presencia de factores de riesgo tradicionales como el proceso inflamatorio y los mecanismos auto-inmunes. Los autoanticuerpos, los autoantígenos, citocinas proinflamatorias y agentes infecciosos juegan un importante papel en este proceso. En la AR, se ha observado un incremento en la incidencia de la aterosclerosis acelerada; en pacientes con AR, la función vascular se encuentra alterada y el proceso de aterosclerosis parece estar acelerado debido a diversos factores, como el incremento de la rigidez arterial, las reducciones de la elasticidad arterial, el deterioro en la respuesta endotelial, el incremento del grosor de la íntima-media y el contenido de calcio coronario, los cuales se ven modificados debido a la presencia de la inflamación severa presente en estos sujetos y, a su vez, representan un incremento en el riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular.

Palabras clave: Artritis reumatoide, aterosclerosis, enfermedad cardiovascular.

ABSTRACT. In the mechanism of subclinical atherosclerosis in patients with RA, it described the influence of the presence of traditional risk factors like autoimmune inflammatory process and mechanism. Autoantibodies, autoantigens, proinflammatory cytokines and infectious agents play a important role in this process. In RA, there has been an increased incidence of atherosclerosis accelerated; in patients with RA, vascular function is impaired and the process of atherosclerosis seems It is accelerated due to various factors, such as increased arterial stiffness, elasticity reductions blood, deterioration in endothelial response, increased thickness of the intima-media and content coronary calcium, which are modified due to the presence of severe inflammation present in these subjects and, in turn, they represent an increased risk of cardiovascular morbidity and mortality .

Key words: Rheumatoid arthritis, atherosclerosis, cardiovascular disease.

* Licenciatura en Nutrición, Universidad del Valle de Atemajac (UNIVA), Guadalajara, Jalisco, México.

** Programa de Maestría en Ciencias Médicas, Centro Universitario de Investigaciones Biomédicas (CUIB) de la Universidad de Colima, Colima, México.

*** Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica. Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE), Hospital de Especialidades (HE), Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS. Guadalajara, Jalisco, México.

+ Instituto de Terapéutica Experimental y Clínica, CUCS, Universidad de Guadalajara.

++ Programa de Doctorado en Ciencias Médicas, Centro Universitario de Investigaciones Biomédicas (CUIB) de la Universidad de Colima, Colima, México.

+++ Servicio de Medicina Interna-Reumatología. Hospital General Regional Núm. 110, IMSS. Guadalajara, Jalisco, México.

Correspondencia:

Dra. Laura González-López

Avenida Salto del Agua Núm. 2192, Col. Jardines del Country, 44210, Guadalajara, Jalisco, México. Tel. y fax: (0133) 38541369.

E-mail: dralauragonzalez@prodigy.net.mx

Conflicto de intereses:

Todos los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses con respecto a la publicación de este artículo.

Recibido: 22 de diciembre de 2014. Aceptado con modificaciones: 13 de octubre de 2015.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en: www.medigraphic.com/elresidente

INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad sistémica autoinmune, poliarticular, inflamatoria simétrica y crónica que afecta la membrana sinovial y está caracterizada por inflamación, destrucción crónica articular, dolor, rigidez, hinchazón e incapacidad funcional.¹ Tiene el potencial de afectar severamente la supervivencia y calidad de vida del individuo que la padece.² La prevalencia del padecimiento a nivel mundial es aproximadamente del 1, y en población mexicana, 1.6%,^{3,4} reportándose una incidencia anual para AR de 60 en cada 100,000 mujeres y de 30 en cada 100,000 hombres. Afecta predominantemente al sexo femenino, siendo la relación mujer:hombre de 3:1 entre adultos.⁵

La AR se asocia a aterosclerosis acelerada con incremento de la morbilidad y mortalidad cardiovascular (CV).⁶ Estudios recientes (*Cuadro I*) indican una incidencia de eventos cardiovasculares y de mortalidad CV prematura en AR hasta 1.5 veces mayor que la población general de similar edad y sexo.⁷ En el incremento del riesgo cardiovascular (RCV), aunado al proceso de aterosclerosis acelerada en pacientes con AR, la inflamación juega un papel relevante.⁸

ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN ARTRITIS REUMATOIDE

En AR se ha estimado un incremento en el riesgo de muerte prematura debido a evento cardiovascular (ECV) de un 50-60% con respecto a

Cuadro I. Estudios seleccionados que evalúan aspectos de la enfermedad aterosclerótica en artritis reumatoide.

Autor/país/año	Diseño	Grupo	Grupo comparación	Resultados	Conclusiones
Del Rincón I et al. EUA, 2015. ¹⁴	Transversal	487 AR	-----	IMT 0.571 mm (0.151), $p < 0.001$	La inflamación sistémica y factores de RCV se asociaron con la disminución de la íntima media carótida
Deo SS et al. India, 2012. ¹⁵	Transversal	43 AR	50 CL	AR versus CL FRS % Femenino 1.56 versus 0.85, $p < 0.001$ Masculino 6 versus 4.97, $p < 0.67$ CT Angio-FRS $r = 0.86$ $p < 0.05$	Pacientes con AR tienen mayor riesgo de padecer aterosclerosis coronaria
Rawhya R et al. Egipto, 2015. ¹⁶	Transversal	112 AR	40 CL	AR versus CL AT % 31.3 versus 5, $p < 0.003$ AR de larga duración $p < 0.0001$	La aterosclerosis fue asintomática en 31.1% de los pacientes con AR comparados con 5% de los controles. La frecuencia de aterosclerosis fue alta en pacientes con AR activa de largo plazo
Giles JT et al. EUA, 2011. ¹⁷	Longitudinal	158 AR	-----	maxCCA-IMT 82% ($p < 0.001$) maxICA-IMT 70% ($p < 0.001$)	La inflamación contribuye a la progresión de la aterosclerosis coronaria en AR

AR = Artritis reumatoide, CL = Controles, IMT = *Intima-media thickness*, FRS = *Framingham risk score*, AT = Aterosclerosis, maxCCA-IMT: maxICA-IMT = *Maximal intima-medial thickness (IMT) of the common (CCA) and internal carotid arteries (ICA)*.

la población general.^{9,10} Los factores de riesgo epidemiológico para el desarrollo de un ECV en AR pueden ser clasificados en:

- a) Factores de riesgo epidemiológicos tradicionales: Estudios han demostrado una mayor prevalencia de factores de riesgo tradicionales en cualquier población para el desarrollo de ECV en pacientes con AR; estos incluyen elevaciones de colesterol total o lipoproteínas de baja densidad (LDL), disminución de los niveles de lipoproteínas de alta densidad (HDL), hipertensión (HTA), obesidad (OB), sedentarismo, tabaquismo y diabetes mellitus 2 (DM2).¹¹ Sin embargo, los factores de riesgo epidemiológicos tradicionales no son suficientes para explicar por completo el incremento en ECV en AR, por lo que la AR tiene factores propios de la enfermedad para el desarrollo de ECV (*Figura 1*).¹²⁻¹⁷ La aterosclerosis de las arterias coronarias es más grave y de mayor prevalencia en los

pacientes con una AR de larga evolución, de más de 10 años, en comparación con los individuos con una fase inicial de AR menor de cinco años o con la población sana (*Figura 2*).¹³ Dado el importante incremento en el desarrollo de aterosclerosis acelerada en enfermedades reumáticas, en los últimos años podemos destacar algunos de los múltiples estudios relacionados con la presencia de aterosclerosis en sujetos con AR.

- b) Factores de riesgo no tradicionales en AR. Los factores de riesgo no tradicionales que han sido asociados con el desarrollo de ECV en personas con AR incluyen incremento de la actividad de la enfermedad, elevación de reactantes de fase aguda y mayor inflamación articular, uso crónico de corticosteroides, positividad del factor reumatoide, mayor duración de la enfermedad y el uso de algunos antiinflamatorios no esteroideos, así como el incremento de algunas citocinas proinflamatorias que serán descritas

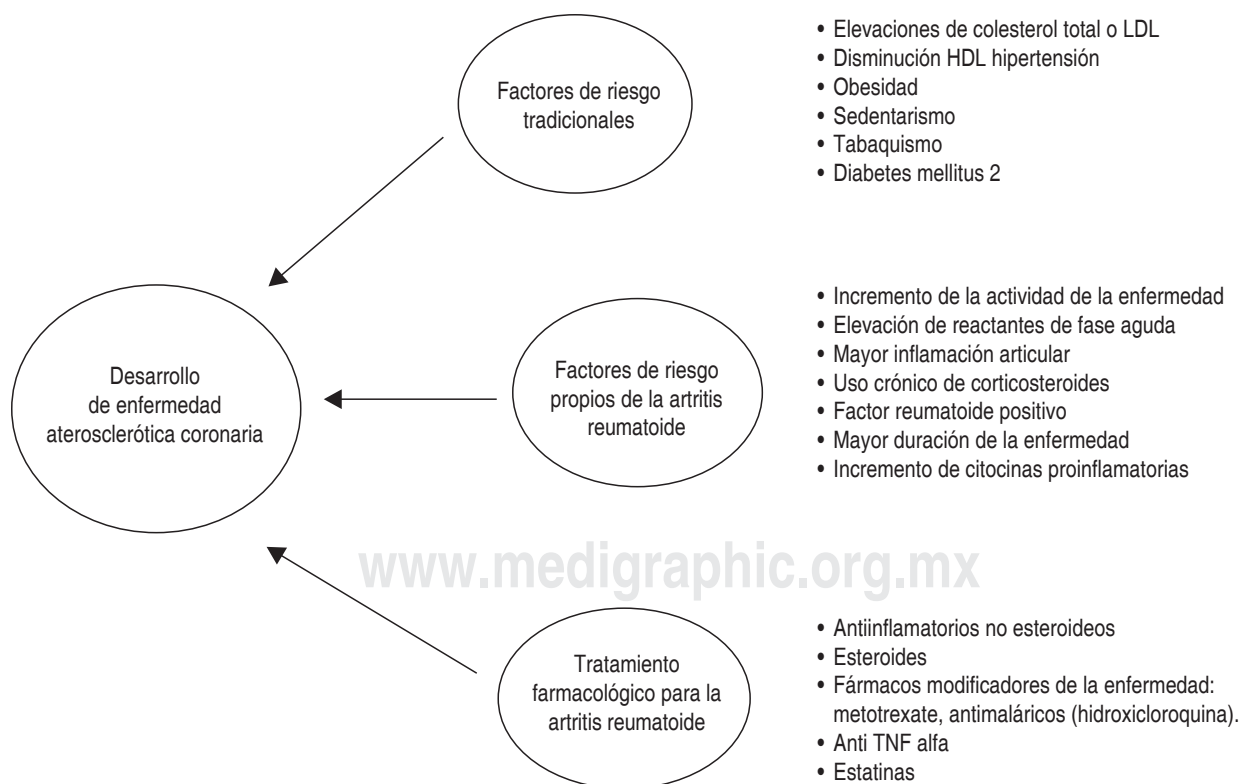
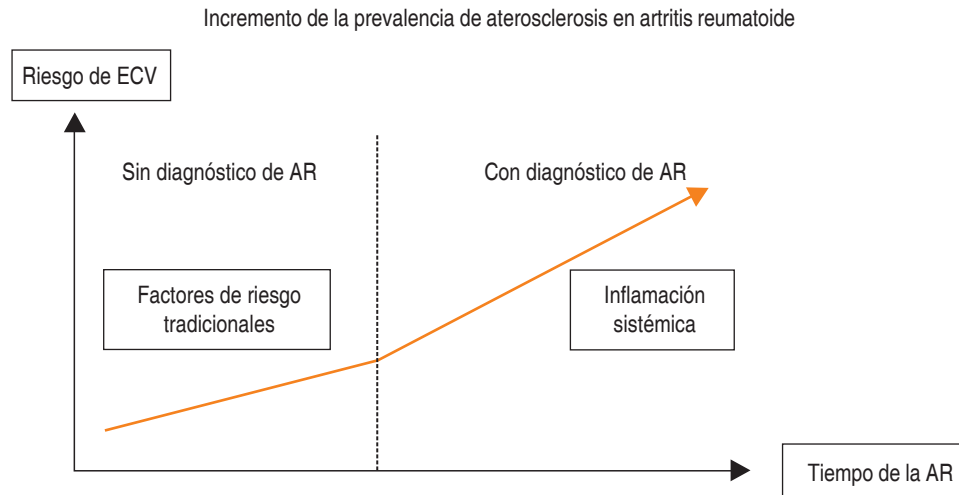


Figura 1. Factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad aterosclerótica coronaria en artritis reumatoide.

**Figura 2.**

Antes del diagnóstico de artritis reumatoide, los factores de riesgo tradicionales para el desarrollo de un evento cardiovascular son los más influyentes; posteriormente al diagnóstico de artritis reumatoide, la inflamación sistémica es la que explica el desarrollo de la aterosclerosis acelerada.

con mayor extensión en la sección posterior.^{9,18,19}

En el mecanismo de la aterosclerosis subclínica en pacientes con AR, se ha descrito la influencia tanto de la presencia de factores de riesgo tradicionales como el proceso inflamatorio y los mecanismos autoinmunes.²⁰ Los autoanticuerpos, los autoantígenos, citocinas proinflamatorias y agentes infecciosos juegan un importante papel en este proceso.²¹

FISIOPATOLOGÍA DE LA ATEROSCLEROSIS EN LA AR: PAPEL DE LAS CITOCINAS

Aunque se desconocen algunos de los aspectos de la patogénesis de la aterosclerosis acelerada en la AR, se sabe que la inflamación propia de la enfermedad reumática representa un factor fundamental para el desarrollo prematuro de esta enfermedad.^{21,22} El proceso aterogénico en la AR se ve acelerado debido a diversos factores, como: a) el aumento de niveles de citocinas proinflamatorias circulantes, como son la IL-1, IL-6 y TNF-alfa, siendo la IL-1 la más común entre la AR y la aterosclerosis;^{23,24} b) elevación de la expresión de moléculas de adhesión, como las moléculas de adhesión intercelular (ICAM)-1, moléculas de adhesión vascular (VCAM)-1 y E-selectina;²⁵ c) activación del endotelio vascular debido a la presencia de inmunocomplejos y el sistema de

complemento; d) presencia de los reactantes de la fase aguda, como la proteína C reactiva (PCR), ya que inducen la expresión de las moléculas de adhesión, y de la sustancia amiloide A (SSA), que tiene efectos aterogénicos en plaquetas, leucocitos y el metabolismo del colesterol; e) incremento del estado protrombótico;²⁶⁻²⁸ f) el tratamiento con corticosteroides que favorece un perfil lipídico aterogénico caracterizado por disminución de las HDL y aumento de LDL, lipoproteína (a) e incremento de los niveles de homocisteína.²⁹⁻³¹

La aterosclerosis primaria y la secundaria a AR comparten ciertas similitudes, incluyendo células T, activación de mastocitos, aumento en la producción de citocinas proinflamatorias tales como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) e interleucinas (IL), y aumento de la expresión de las moléculas de adhesión leucocitarias.³² El TNF-alfa juega un papel importante al regular la producción de otras citocinas proinflamatorias como la IL-1, IL-6, IL-8, prostaglandinas y matrices metaloproteínas involucradas en el proceso inflamatorio y en la aterosclerosis acelerada en pacientes con AR, así como los factores proteína-1 quimiotáctica de los monocitos (MCP-1) y factor de crecimiento endotelial vascular, los cuales promueven el reclutamiento de células inflamatorias e inmunes en la articulación.^{13,33,34} La IL-1 es clave en la relación entre AR y aterosclerosis, encargándose de la activación de las células T y fibro-

blastos sinoviales, ocasionando la producción de otros mediadores proinflamatorios; mientras que la IL-6 es usada como biomarcador de la inflamación.

La respuesta inmune juega un importante papel en el desarrollo y la progresión de aterosclerosis, donde se observa la presencia de células inflamatorias como macrófagos y activación de linfocitos dentro de la placa aterosclerótica, que son un fuerte indicador de participación del sistema inmune.³⁵ Otras anormalidades, como la elevada producción de autoanticuerpos, pueden estar implicados en el desarrollo de la disfunción endotelial, la progresión y la ruptura de la placa aterosclerótica; además, se ha observado la presencia de depósitos de factor reumatoide en ateromas, y el factor reumatoide ha sido asociado al deterioro de la función endotelial e incremento en la mortalidad.³⁶

Los individuos con AR presentan niveles elevados de la PCR, la cual funciona como un marcador de inflamación asociado con la elevación del riesgo cardiovascular; por otra parte, la PCR causa disfunción endotelial por la disminución del ácido nítrico sintasa endotelial, que es un potente factor antiaterogénico.^{37,38} Se ha observado una estrecha relación entre la AR y la aterosclerosis relacionada con la oxidación de lipoproteínas de baja densidad –también denominadas LDL-oxidadas (LDL-ox)– en la articulación sinovial y el líquido intraarticular de sujetos con AR.^{39,40} En esta asociación, juega un importante papel el *receptor* de LDL oxidada parecido a *lecitina* (por su denominación en el idioma inglés, *lectin-like oxidized LDL receptor-1*, o LOX-1), que se localiza tanto a nivel endotelial como en condrocitos y sinoviocitos, y cuya expresión está inducida por algunas citocinas proinflamatorias. LOX-1 permite la fijación de LDL-ox, lo que incrementa la expresión de moléculas de adhesión sobre el endotelio, que a su vez propicia la infiltración de la sinovial con leucocitos.^{41,42} Debido al proceso inflamatorio, el estrés oxidativo se ve incrementado, elevando la producción de LDL-ox que se acumula en la lesión, principalmente en los condrocitos, ocasionando su necrosis.⁴³

Por lo general, la aterosclerosis no causa signos y síntomas hasta que estrecha gravemente una arteria o la bloquea por completo. Inicialmente, los pacientes pueden presentar síntomas que incluyen dificultad para respirar, arritmias, problemas para dormir, dolor de cabeza intenso y repentino, agotamiento o cansancio.¹⁹ Cuando la placa aterosclerótica estrecha o bloquea las arterias, un síntoma frecuente es la angina de pecho, dolor que se presenta en el tórax y puede extenderse a hombros, brazo, cuello, mandíbula o espalda, e incluso, parecerse a sensación de indigestión; esto sucede cuando el músculo cardíaco no recibe la cantidad de sangre suficiente y puede complicarse hasta llegar a presentarse un evento de gravedad, como un ataque cardíaco o accidente cerebrovascular.¹⁹

MÉTODOS DE DETECCIÓN DE LA ATEROSCLEROSIS

La detección temprana de la aterosclerosis subclínica en AR, así como de los factores de riesgo para esta aterosclerosis, podría ser útil para prevenir eventos cardiovasculares y el incremento de mortalidad por encima de la población general observado en estos individuos. Existen diferentes métodos no invasivos disponibles para detectar la aterosclerosis y estimar el riesgo de desarrollo de eventos cardiovasculares. Estas herramientas incluyen la evaluación funcional y morfológica de la fisiología de la arteria. Como parte de los métodos más utilizados con un enfoque no invasivo podemos destacar los siguientes:

1. Dilatación mediada por flujo: refleja la capacidad de la arteria braquial para dilatar después de hiperemia reactiva; esta reacción depende de la producción endotelial de agentes con acción vasomotora, específicamente, el óxido nítrico (ON).⁶
2. Espesor de la íntima-media: mediante la utilización de la técnica de ultrasonido de alta resolución; el aumento en el espesor de la íntima-media está asociado a la aparición de eventos cardiovasculares.⁶

3. Contenido de calcio coronario: mediante la tomografía axial computarizada (TAC), es posible realizar una medición cuantitativa de la cantidad calcificada en la placa aterosclerótica coronaria, útil como marcador de aterosclerosis subclínica.⁶
4. Reserva de flujo coronario: refleja la función microvascular coronaria; ha demostrado ser una manifestación temprana de la aterosclerosis y enfermedad de la arteria coronaria. La RFC se mide con el Doppler transductor transtorácico no invasivo, utilizado para identificar a los sujetos con enfermedades cardiovasculares conocidas o sospechadas.⁶

TRATAMIENTO DE LA ATEROSCLEROSIS EN AR

Las recomendaciones de la Liga Europea contra el Reumatismo para el manejo del riesgo cardiovascular en pacientes con AR sugieren que en todo paciente debe considerarse una evaluación periódica de los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular.¹⁸ El manejo de tipo preventivo incluye a) manejo nutricional, b) práctica regular de ejercicio y c) evitar el consumo de tabaco. En general, el tratamiento para la aterosclerosis a menudo se centra en cambios en el estilo de vida para ayudar a prevenir el desarrollo de la enfermedad; si estos métodos no funcionan, el siguiente paso es el tratamiento farmacológico o la cirugía.

Se ha observado que la pérdida de al menos 5-10% del peso inicial reduce significativamente el perfil lipídico y, con ello, el riesgo cardiovascular,⁴⁴ por lo que la terapia nutricional es relevante en el tratamiento de la aterosclerosis en AR. Con respecto al contenido calórico, se recomienda reducir de 300 a 500 kcal/día respecto al requerimiento calórico diario para lograr la pérdida de grasa corporal.⁴⁴ El consumo excesivo de azúcares simples (en forma de refrescos o bebidas carbonatadas, jarabes, azúcar, bollería, jugos y caramelos) debe evitarse, teniendo como límite el consumo máximo de 10% del contenido calórico total.^{45,46} La dieta debe ser equilibrada: de 45 a 55% del total de las calorías debe pro-

venir de hidratos de carbonos complejos (como son derivados del maíz, avena y trigo, sin grasa o azúcar añadidos), de 25 a 35% de lípidos (de los que menos del 7% deben provenir de ácidos grasos saturados, menos del 20% de ácidos grasos monoinsaturados y menos del 10% grasas poliinsaturadas —como aceite de oliva, canola, soya, linaza, nuez, aguacate y chía—; consumo de pescado de 2 a 3 veces/semana), y de 5 a 20% del consumo deberá ser de proteínas provenientes de cortes magros de carne (como lomo, pollo sin piel y quesos bajos en grasa, como panela o cottage).^{44,47} Se recomienda el consumo de 25 a 35 g de fibra por día; al menos un tercio debe provenir de fibra soluble.⁴⁸

El siguiente paso, después de las medidas dietéticas y el ejercicio, lo constituye el tratamiento farmacológico. Dentro del tratamiento específico para AR, algunos fármacos presentan un mecanismo de acción que actúa previniendo la formación de placas aterosclerosas; entre ellos se incluyen:⁴⁹

Antiinflamatorios no esteroideos. Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son fármacos utilizados como analgésicos por las personas con AR; además de su efecto analgésico, funcionan como antiagregantes plaquetarios.

Esteroides. Los esteroides tienen la característica de predisponer al incremento de arteriosclerosis, favoreciendo un perfil lipídico proarterogénico, la hiperglucemia y un aumento de presión arterial. A pesar de lo anterior, tienen un importante efecto antiinflamatorio, por lo que en los pacientes con AR van a mejorar los parámetros inflamatorios proarterioscleróticos; este efecto es conocido como «efecto dual de los esteroides».⁴⁹

Fármacos modificadores de la enfermedad (FAME)

- **Metotrexate:** al igual que los esteroides, tiene acción dual, ya que tiene acción proarterogénica, aumenta los niveles de homocisteína y se ha observado su relación con la

disminución de la frecuencia de muerte por enfermedad cardiovascular.

- **Otros fármacos modificadores de la enfermedad:** dentro del grupo de los FAME, se encuentra el grupo de los antimaláricos, que debido a su acción antiinflamatoria se han relacionado a la disminución de niveles de IL-6. De los fármacos antimaláricos, destacan la hidroxicloroquina, la sulfadiazina, la ciclosporina y las sales de oro; el más estudiado es la hidroxicloroquina, que se distingue por su efecto protector frente a la aterogénesis al disminuir los niveles de colesterol total y de LDL.⁴⁹

Anti TNF-alfa. Actualmente, se utilizan en el tratamiento de la AR tres fármacos anti TNF-alfa: el etanercept, adalimumab e infliximab, que actúan inhibiendo el proceso proinflamatorio.

Estatinas. Las estatinas no sólo son útiles en el tratamiento de la dislipidemia, se ha demostrado que también tienen un papel inmunomodulador y antiinflamatorio; debido a estas características, las estatinas mejoran la vasodilatación coronaria dependiente de endotelio en individuos con aterosclerosis.⁴⁹

En algunos casos, un tratamiento más agresivo es necesario si los síntomas son especialmente graves o si un bloqueo amenaza la supervivencia del tejido muscular o la piel.⁵⁰ Los procedimientos quirúrgicos para tratar la aterosclerosis incluyen angioplastia y colocación de *stent*, endarterectomía, aterectomía, cirugía de *bypass*.⁵⁰

CONCLUSIONES

En los últimos años, el concepto de aterosclerosis ha cambiado de ser considerado como un desorden degenerativo a una enfermedad inflamatoria autoinmune, en la cual todas las par-

tes del sistema inmune juegan una importante función. Aunque el índice de Framingham para la evaluación de los factores de riesgo tradicionales para aterosclerosis ha sido descrito repetidamente en la literatura, no explica por completo la etiología y progresión de esta enfermedad, dejando de lado importantes agentes implicados, como la producción de autoantígenos, el estrés oxidativo, la inflamación crónica y diversos agentes infecciosos.

En la AR, se ha observado un incremento en la incidencia de la aterosclerosis acelerada; en pacientes con AR, la función vascular se encuentra alterada y el proceso de aterosclerosis parece estar acelerado debido a diversos factores, como el incremento de la rigidez arterial, la reducciones de la elasticidad arterial, el deterioro en la respuesta endotelial, el incremento del grosor de la íntima-media y el contenido de calcio coronario, los cuales se ven modificados debido a la presencia de la inflamación severa presente en estos sujetos y, a su vez, representan un incremento en el riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular.

El establecimiento del papel del sistema inmune en la generación y desarrollo de aterosclerosis es de suma importancia debido a la potencial influencia que ejerce sobre el proceso de la misma independientemente del tratamiento farmacológico. Respecto al tratamiento, futuros estudios son necesarios para comprender el impacto de las terapias tradicionales y el nuevo uso de terapia con biológicos sobre el desarrollo de aterosclerosis subclínica y la prevención de eventos cardiovasculares. Por la tanto, asumiendo las etiologías inmunes para la aterosclerosis acelerada en la AR, el énfasis en el tratamiento y prevención debería estar basado en el control de la actividad inflamatoria de la enfermedad y la modulación de las vías relacionadas con las vías aterogénicas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2001; 358 (9285): 903-911.
2. Rodríguez MA. Artritis reumatoide. En: Alarcón SD, Molina LJ (editores). *Tratado hispanoamericano de reumatología*. Bogotá: Editorial Nomos; 2006. pp. 435-500.
3. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2010; 376 (9746): 1094-108.
4. Symmons DP. Epidemiology of rheumatoid arthritis: determinants of onset, persistence and outcome. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2002; 16 (5): 707-722.

5. Peláez-Ballesteros I, Sanin LH, Moreno-Montoya J et al. Grupo de Estudio Epidemiológico de Enfermedades Músculo Articulares (GEEMA). Epidemiology of the rheumatic diseases in Mexico. A study of 5 regions based on the COPCORD methodology. *J Rheumatol Suppl.* 2011; 86: 3-8.
6. Scarno A, Perrotta FM, Cardini F et al. Beyond the joint: subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *World J Orthop.* 2014; 5 (3): 328-335.
7. Aviña-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M et al. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Rheum.* 2008; 59: 1690-1697.
8. Libby P. Role of inflammation in atherosclerosis associated with rheumatoid arthritis. *Am J Med.* 2008; 121: S21-S31.
9. Meune C, Touzé E, Trinquart L et al. Trends in cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis over 50 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatology.* 2009; 48 (10): 1309-1313.
10. Choi HK, Rho Y-H, Zhu Y et al. The risk of pulmonary embolism and deep vein thrombosis in rheumatoid arthritis: a UK population-based outpatient cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72 (7): 1182-1187.
11. Choy E, Sattar N. Interpreting lipids levels in the context of high-grade inflammatory states with a focus on rheumatoid arthritis: a challenge to conventional cardiovascular risk actions. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68: 360-469.
12. Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation.* 2003; 107: 1303-1307.
13. Goodson NJ, Silman AJ, Pattison DJ et al. Traditional cardiovascular risk factors measured prior to the onset of inflammatory polyarthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2004; 43: 731-736.
14. Del Rincón I, Polak JF, O'Leary DH et al. Systemic inflammation and cardiovascular risk factor predict rapid progression of atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2015; 74 (6): 1118-1123.
15. Deo SS, Chogle AR, Mistry KJ et al. Increased prevalence of subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis patients of Indian descent. *Exp Clin Cardiol.* 2012; 17 (1): 20-25.
16. Choy E, Ganeshalingam K, Semb AG, Szekanecz Z, Nur-mohamed M. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: recent advances in the understanding of the pivotal role of inflammation, risk predictors and the impact of treatment. *Rheumatology (Oxford).* 2014; 53: 2143-2154.
17. Giles JT, Post WS, Blumenthal RS, Polak J, Petri M, Gelber AC et al. Longitudinal predictors of progression of carotid atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2011; 63 (11): 3216-3225.
18. Peters MJ, Symmons DP, McCarey D et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69 (2): 325-331.
19. Koivuniemi R, Paimela L, Suomalainen R et al. Cardiovascular diseases in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 2013; 42 (2): 131-135.
20. Zinger H, Sherer Y, Shoenfeld Y. Atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases –mechanisms and clinical findings. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2009; 37 (1): 20-28.
21. Bartoloni E, Alunno A, Bistoni O et al. How early is the atherosclerotic risk in rheumatoid arthritis? *Autoimmun Rev.* 2010; 9 (10): 701-707.
22. Ku IA, Imboden JB, Hsue PY et al. Rheumatoid arthritis: model of systemic inflammation driving atherosclerosis. *Circ J.* 2009; 73 (6): 977-985.
23. Van Doornum S, McColl G, Wicks IP. Accelerated atherosclerosis. An extraarticular feature of rheumatoid arthritis? *Arthritis.* 2002; 46: 862-873.
24. Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ et al. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation.* 2000; 101: 1767-1772.
25. Ridker P, Hennekens C, Roitman-Johnson B et al. Plasma concentration of soluble intercellular adhesion molecule 1 and risks of future myocardial infarction in apparently healthy men. *Lancet.* 1998; 351: 88-92.
26. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation.* 2000; 102: 2165-2168.
27. Molenaar E, Voskuyl A, Familian A, Van Mierlo G, Dijkmans B, Hack C. Complement activation in patients with rheumatoid arthritis mediated in part by C-reactive protein. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 997-1002.
28. Meek RL, Urieli-Shoval S, Benditt E. Expression of apolipoprotein serum amyloid A mRNA in human atherosclerotic lesions and cultured vascular cells: implications for serum amyloid A function. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1994; 91: 3186-90.
29. Lazarevic MB, Vitic J, Mladenovic V et al. Dyslipoproteinemia in the course of active rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 1992; 22: 172-178.
30. Lee YH, Choi SJ, Ji JD, Seo HS, Song GG. Lipoprotein(a) and lipids in relation to inflammation in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2000; 19: 324-325.
31. Hernanz A, Plaza A, Martín-Mola E et al. Increased plasma levels of homocysteine and other thiol compounds in rheumatoid arthritis women. *Clin Biochem* 1999; 32: 65-70.
32. Pasceri V, Yeh ET. A tale of two diseases: atherosclerosis and rheumatoid arthritis. *Circulation.* 1999; 100: 2124-2126.
33. Turesson C, McClelland RL, Christianson TJ. Severe extra-articular disease manifestations are associated with an increased risk of first ever cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007; 66: 70-75.
34. Jacobsson LT, Turesson C, Hanson RL et al. Joint swelling as a predictor of death from cardiovascular disease in a population study of Pima Indians. *Arthritis Rheum.* 2001; 44: 1170-1176.
35. Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature.* 2000; 407: 233-241.
36. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012; 32: 2045-2051.
37. Pasceri V, Willerson J, Yeh. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation.* 2000; 102: 2165-2168.

38. Meek R, Urieli-Shoval S, Benditt E. Expression of apolipoprotein serum amyloid A mRNA in human atherosclerotic lesions and cultured vascular cells: implications for serum amyloid A function. *ProcNatlAcadSci USA*. 1994; 91: 3186-90.
39. James M, van Reyk D, Tye K et al. Low density lipoprotein of synovial fluid in inflammatory joint disease is mildly oxidized. *Lipids*. 1998; 33: 1115-1121.
40. Winyard P, Tatzber F, Esterbauer H et al. Presence of foam cells containing oxidized low density lipoprotein in the synovial membrane from patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1993; 52: 677-680.
41. Kume N, Murase T, Moriwaki H et al. Inducible expression of lectin-like oxidized LDL receptor-1 in vascular endothelial cells. *Circ Res*. 1998; 83: 332-337.
42. Nagase M, Abe J, Takahashi K et al. Genomic organization and regulation of expression of the lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor (LOX-) gene. *J Biol Chem*. 1998; 272: 33702-33707.
43. Memon R, Staprans Y, Noor M et al. Infection and inflammation induce LDL oxidation *in vivo*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000; 20: 1536-1542.
44. Canalizo-Miranda E, Favela-Pérez EA, Salas-Anaya JA et al. Guía de práctica clínica: diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias. *Rev Med Inst Mex Seg Soc*. 2013; 51 (6): 700-709.
45. Ministry of Health. Clinical practice guidelines. Lipids. Singapore: Ministry of Health; 2006.
46. Scott M, Grundy MD, Becker D, Clark LT et al. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. Adult Treatment Panel III. NIH. 2002; 2: V1-V28.
47. Castro-González MI. Ácidos grasos omega 3: beneficios y fuentes. *Redalyc*. 2002; 27 (3): 128-136.
48. Escudero-Alvarez E, González-Sánchez P. La fibra dietética. *NutrHosp*. 2006; 21 (2): 61-72.
49. Fischer LM, Schlienger RG, Matter CM. Discontinuation of non steroidal anti-inflammatory drug therapy and risk of acute myocardial infarction. *Arch Intern Med*. 2004; 164: 2472-2476.
50. Fonarow GC. Aggressive treatment of atherosclerosis: the time is now. *Cleve Clin J Med*. 2003; 70 (5): 431-434, 437-438, 440.