

Factores de riesgo ateroscleróticos en pacientes con artritis reumatoide

Atherosclerotic risk factors in patients with rheumatoid arthritis

Arelys de Armas Hernández,^I Urbano Solís Cartas,^{II} Dinorah Marisabel Prada Hernández,^I Yosniel Benítez Falero,^{IV} Regla Lidia Vázquez Abreu^V

^I Hospital Provincial Clínico Quirúrgico León Cuervo Rubio. Ecuador.

^{II} Universidad Nacional de Chimborazo. Riobamba. Chimborazo. Ecuador.

^{III} Hospital Provincial Clínico Quirúrgico León Cuervo Rubio. Centro Nacional de Reumatología. Ecuador.

^{IV} Centro Oncológico III Congreso. Cuba.

^V Facultad de Ciencias Médicas Salvador Allende. Cuba.

RESUMEN

Introducción: la artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria crónica y progresiva caracterizada por la inflamación de articulaciones sinoviales y manifestaciones sistémicas.

Objetivo: describir las características de algunos factores de riesgo de ateroesclerosis en pacientes con artritis reumatoide.

Métodos: se realizó un estudio descriptivo, de corte transversal, en 112 pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide. Para el diagnóstico positivo se tuvieron en cuenta los criterios del *American College of Rheumatology*. Se aplicó un cuestionario creado para la investigación y se realizaron exámenes complementarios y determinación de medidas antropométricas para explorar la presencia de factores de riesgo de ateroesclerosis.

Resultados: promedio de edad de 56,3 años, con predominio del grupo menor de 49 años, sexo femenino (81,3 %); el 76,3 % de los pacientes presentaron factores de riesgo aterosclerótico con predominio para el hábito de fumar (41,1 %), hipertensión arterial (24,1 %) y elevación del índice de masa corporal (18,8 %).

Conclusiones: existe alta incidencia de factores de riesgo aterosclerótico en los pacientes con artritis reumatoidea, siendo los de mayor incidencia, el hábito de fumar, la hipertensión arterial y la elevación del índice de masa corporal; el

metotrexato y los esteroides, son los medicamentos que más se utilizan en el control de la artritis reumatoidea y al parecer, en las dosis usualmente utilizadas, tienen un papel protector sobre el endotelio vascular.

Palabras clave: artritis reumatoide; aterosclerosis; factores de riesgo.

ABSTRACT

Introduction: Rheumatoid arthritis is a chronic and progressive inflammatory disease characterized by inflammation of synovial joints and systemic manifestations.

Objective: To describe some risk factors for atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis.

Methods: A descriptive, cross-sectional study was performed in 112 patients diagnosed with rheumatoid arthritis. For the positive diagnosis the criteria of the American College of Rheumatology were taken into account. A questionnaire created for the investigation was applied and laboratory examinations and determination of anthropometric measurements were carried out to determine the presence of risk factors for atherosclerosis.

Results: Mean age of 56.3 years, with predominance of age group under 49 years, female (81.3%); 76.3% of the patients had atherosclerotic risk factors with a predominance of smoking (41.1%), hypertension (24.1%) and body mass index (18.8%).

Conclusions: There is a high incidence of atherosclerotic risk factors in rheumatoid arthritis patients, with the highest incidence of smoking, hypertension and elevation of body mass index; methotrexate and steroids are the drugs most commonly used in the control of rheumatoid arthritis and it seems that in doses usually used, they play a protective role on the vascular endothelium.

Key words: Rheumatoid arthritis; atherosclerosis; risk factor's.

INTRODUCCIÓN

La aterosclerosis es descrita como una de las enfermedades más antiguas que se conoce. Sus primeros reportes se establecen desde la época de la sexta dinastía egipcia (2625-2475 a.n.e), hace 4 500 años, cuando aparece esculpida en la tumba del faraón Sessi at Sakara la imagen de una muerte súbita.¹

En 1856 el sabio alemán Rudolf Virchow definió que las alteraciones de las paredes de las arterias, conocidas hoy como aterosclerosis, se producían como resultado de las interacciones de 3 elementos básicos: (a) los fenómenos hemodinámicos derivados por el flujo sanguíneo; (b) la sangre y sus componentes, responsables de los fenómenos hemorreológicos y (c) los integrantes de la pared arterial.¹

Estos conceptos evolucionaron con el tiempo y en la actualidad se define a la ateroesclerosis como una enfermedad vascular, caracterizada por un proceso inflamatorio crónico, que afecta la capa íntima de las arterias de mediano y gran calibre. Anatómico-patológicamente se caracteriza por engrosamiento de la capa íntima y media de las arterias, con pérdida de la elasticidad. Su lesión básica es la placa de ateroma compuesta fundamentalmente de lípidos, tejido fibroso y células inflamatorias, las cuales pasan por diferentes estadios.^{1,2}

Se describe que la enfermedad aterosclerótica está muy influenciada por factores genéticos, ambientales y del estilo de vida. Sus principales manifestaciones clínicas se presentan después de cuatro o cinco décadas de evolución y la progresión está directamente relacionada con la presencia de los factores de riesgo (FR).³

Dentro de los FR clásicos o aterogénicos se señalan las cifras elevadas de colesterol y de lipoproteínas de baja densidad (LDL), disminución de lipoproteínas de alta densidad (HDL), el tabaquismo, la hipertensión arterial (HTA), la diabetes mellitus (DM) y la obesidad. Otros factores de riesgo que se describen son la inactividad física, la ingesta de alimentos ricos en grasas, la presencia de historia familiar de enfermedades cardiovasculares y el estrés psicosocial.^{2,3}

Desde el punto de vista humorar se señala también FR trombogénicos, el aumento del fibrinógeno y la homocisteína, la leucocitosis, la elevación de las cifras de proteína C reactiva (PCR), la viscosidad del plasma y presencia de gérmenes como la *Chlamydia pneumoniae*.^{2,3}

La presencia de una enfermedad autoinmune constituye un factor de riesgo aterogénico de gran peso, pues favorece la presencia de un proceso inflamatorio crónico con elevación, entre otras, de las cifras de PCR y la inducción de síndrome metabólico que condiciona un riesgo aterogénico mayor por la presencia de HTA, DM, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia.⁴

Desde 1961 comenzó a establecerse asociación entre enfermedades autoinmunes y la ateroesclerosis. En la actualidad se plantea que enfermedades como el lupus eritematoso (LES), el síndrome anti fosfolípidos (SAF), la artritis reumatoide (AR), las vasculitis sistémicas y la artropatía gótica, mantienen una estrecha vinculación con el proceso aterogénico y con las consecuencias que de él se derivan.^{4,5}

La AR es reportada como la enfermedad reumática inflamatoria más frecuente, de origen autoinmune y etiología desconocida, presenta una prevalencia del 1 % de la población. Afecta fundamentalmente a mujeres, y aunque puede observarse a cualquier edad, es más común entre la cuarta y sexta décadas de la vida.⁶

Clínicamente se describe la presencia de un síndrome inflamatorio poliarticular crónico que afecta a pequeñas, medianas y grandes articulaciones periféricas, respetando en general al eje axial, a excepción de la columna cervical. Por su carácter sistémico se reportan manifestaciones extraarticulares en todos los sistemas de la economía; se señala un incremento en la morbilidad y mortalidad cardiovascular atribuible a un proceso ateroesclerótico acelerado.^{6,7}

Es por esto que teniendo en cuenta la relación entre AR y enfermedad ateroesclerótica, el incremento de eventos cardiovasculares en pacientes con AR y teniendo en cuenta las pocas investigaciones que se han realizado sobre este tema se decide realizar este estudio con el objetivo de describir la presencia de algunos FR ateroescleróticos en pacientes con diagnóstico de AR.

MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal en el Centro de Reumatología (CR), en el período comprendido entre septiembre 2013 a septiembre 2014 con los pacientes que acudieron a consulta en ese periodo.

El universo estuvo constituido por 112 pacientes, 91 mujeres y 21 hombres que acudieron a consulta en el periodo mencionado y expresaron su consentimiento informado para participar en el estudio. Todos los pacientes cumplieron con los criterios diagnósticos del *American College of Rheumatology* (ACR).⁶

Para determinar la presencia de factores de riesgo de ateroesclerosis se aplicó un modelo de recogida del dato primario confeccionado para el estudio y validada por criterio de expertos, la cual permitió obtener datos clínicos y sociodemográficos. Posteriormente se le realizó a cada paciente un examen físico detallado que posibilitó obtener información sobre el peso corporal, la estatura, el índice de masa corporal (IMC) y circunferencia de la cintura; para todos los pacientes se utilizaron los mismos instrumentos (balanza y tallímetro) debidamente calibrados.

Se realizaron exámenes complementarios para determinar la dosificación en sangre venosa de PCR, triglicéridos y colesterol, y se determinaron valores límite como riesgo de ateroesclerosis los siguientes: colesterol > 5,1 mmol/L, triglicéridos > 1,7 mmol/L y PCR > 5 mg/L.⁸

Otras variables que se tuvieron en cuenta en el estudio fueron el tiempo de consumo de medicamentos que se usan frecuentemente en el tratamiento de la AR, como es el caso de los esteroides y los fármacos modificadores de la enfermedad con destaque para el uso del metotrexato.

Con la información obtenida se confeccionó una base de datos en el sistema SPSS-PC en su versión 18,5 para Windows. Se estimaron los intervalos de confianza al 95 %. La información fue resumida mediante frecuencias absolutas y porcentajes para las variables cualitativas y se emplearon medidas de tendencia central y de dispersión para las variables cuantitativas continuas. Los resultados se mostraron en tablas y gráficos estadísticos para su mejor interpretación.

RESULTADOS

En la caracterización del universo se obtuvo una media de edad de 56,3 años con $\pm 8,7$; con predominio de menores de 49 años con un 35,7 %, le sigue un grupo étnico entre 50 y 59 años con un 26,8 %. El sexo femenino, con 91 pacientes (81,3 %), fue el más representativo. El 22,4 % de los pacientes refirió un tiempo de evolución de la enfermedad entre 1 y 5 años, y predominaron los pacientes con tiempo de utilización de esteroides mayor de 5 años y menos de 10 años con 51 casos para el 45,5 % del total de pacientes del estudio.

El 76,3 % de los pacientes presentaron al menos un FR de ateroesclerosis. En relación con el IMC, predominaron los pacientes sobre pesos con un 44,7 %, seguido de los normopesos 23,8 % y los obesos con un 17,3 %. La medida de la circunferencia abdominal, al igual que el IMC no aportaron datos con significación estadística.

Al analizar la aparición de los FR de ateroesclerosis ([tabla 1](#)) destaca la presencia del hábito de fumar, la HTA y el IMC elevado, con un 41,1 %, 24,1 % y 18,8 %, respectivamente. Solo 5 pacientes presentaron elevación de la PCR reactiva para un 4,5 %. La DM tipo II y niveles de triglicéridos elevados, estuvieron presentes en 8 % de los pacientes.

Tabla 1. Distribución de pacientes según tipo de factores de riesgo de ateroesclerosis

Factores de riesgo de ateroesclerosis	N	%
Hipertensión Arterial	27	24,1
Índice de masa corporal elevado	21	18,8
Circunferencia de la cintura	18	16,1
Proteína C reactiva positiva	5	4,5
Colesterol elevado	11	9,8
Hábito de fumar	46	41,1
Diabetes Mellitus (tipo I)	9	8,0
Triglicéridos elevados	9	8,0

En relación al consumo de medicamentos para tratar los síntomas o inducir la remisión de la enfermedad, los esteroides fueron utilizados por la mayoría de los enfermos, solos o en combinación con otras drogas. El metotrexato se utilizó en el 89,3 % de los pacientes ([tabla 2](#)).

Tabla 2. Distribución de pacientes según tipo de tratamiento utilizado

Tratamientos utilizados	N	%
Esteroides	1	0,9
Esteroides + metotrexato	31	27,7
Esteroides + cloroquina	8	7,1
Esteroides + otros*	8	7,1
Esteroides + triple terapia*	37	33,1
Triple terapia*	24	21,4
Otros (no esteroide)	3	2,7

*Cuando se usa metotrexato

Al analizar el tiempo de utilización de esteroides y la presencia de FR de aterosclerosis destaca que la totalidad de pacientes que llevaban más de 10 años de consumo de esteroides presentaron FR para esta enfermedad, en relación con el 83,1 % de pacientes con FR de aterosclerosis que consumían esteroides por un periodo de tiempo mayor de 5 años pero menor de 10 años. La HTA, el aumento del IMC y de la circunferencia abdominal estuvieron presentes en el 93,5 %, 83,2 % y 67,9 % respectivamente de los pacientes con tiempo de consumo de esteroides, mayor a 5 años.

DISCUSIÓN

Se describe la AR como una enfermedad que acelera la aparición de aterosclerosis en los pacientes que la padecen. Al analizar el universo de estudio se obtuvo una media de edad de 56,3 con predominio de pacientes menores de 49 años; este resultado es similar al encontrado con *Prada Hernández D, et al⁹* y *Gómez Morales J, et al¹⁰* los cuales también encontraron edades mayores a los 50 años, lo que demuestra que esta es la edad en la que hace su debut fundamentalmente la AR.

En relación al sexo existió un amplio predominio del femenino, estos resultados son similares a los encontrados tanto por autores cubanos como extranjeros, que muestran mayor porcentaje de afección por AR en mujeres.¹¹ El sexo femenino se afecta con mayor frecuencia que el masculino, existen factores que explican el predominio de la enfermedad en mujeres como son los trastornos hormonales que ocurren alrededor de los 50 años, la mayor frecuencia de obesidad, el menor tono muscular y más laxitud articular, factores que condicionan inestabilidad articular y favorecen los micro traumas repetitivos y por tanto el daño articular.¹²⁻¹⁴

Al analizar el tiempo de evolución de la enfermedad, destaca un predominio de pacientes entre 1 a 5 años. Existe una alta frecuencia de los FR de aterosclerosis en los pacientes con AR, lo que pudiera explicarse, en primer lugar, por la presencia del proceso inflamatorio crónico, con expresión de citoquinas pro inflamatorias como interleucina IL1, IL6 y factor de necrosis tumoral principalmente, que, además de provocar daño en el endotelio vascular, también influyen en el metabolismo de los lípidos, a este aspecto se pueden añadir las reacciones adversas del uso de esteroides a largo plazo.¹⁵

Los FR más frecuentes observados fueron el hábito de fumar, la HTA y el aumento del IMC. Estos resultados son similares a los reportados por *Galarza Delgado DA, et al¹⁵* y *Melguizo Madrid E, et al¹⁶* que señalan estos tres FR como los de mayor incidencia, aunque con divergencias en el orden de aparición.^{15,16}

Se ha demostrado que la asociación del hábito de fumar con el padecimiento de una enfermedad inflamatoria crónica como la AR incrementa el riesgo de eventos aterotrombóticos en estas personas. Se le considera como un factor predictor de eventos cardiovasculares, cerebrovasculares y vasculares periféricos futuros, mostrándose además como factor de riesgo independiente para eventos trombóticos arteriales y venosos.¹⁶⁻¹⁹

La HTA es reportada como un factor de riesgo sobresaliente para la aparición de aterosclerosis. En Cuba, la tasa de prevalencia anual de HTA, para el cierre del 2011, se informa en 201,2 casos por cada 1 000 habitantes mayores de 15²⁰ años. La HTA y la diabetes mellitus constituyen FR aterogénicos clásicos de cardiopatía

isquémica; se acompañan de desarrollo más precoz y amplio de la placa de ateroma como parte de un trastorno metabólico difuso que incluye la dislipidemia, la glucosilación del tejido conjuntivo y la hiperinsulinemia; que favorecen las lesiones del endotelio vascular.^{16,21}

La obesidad, determinada por el índice de masa corporal elevado, se destaca como un hallazgo muy frecuente entre los pacientes con AR. Se considera una enfermedad metabólica crónica con riesgo cardiovascular asociado y una morbimortalidad aumentada. Se acepta que en la AR hay mayor prevalencia de lesiones ateroscleróticas en pacientes con sobrepeso u obesos que en pacientes que mantienen un IMC adecuado; el aumento en el IMC de estos pacientes puede estar determinado por un desbalance de mediadores inflamatorios producidos por el tejido adiposo.²²

Actualmente el sobrepeso y la obesidad se consideran tan importantes como otros FR clásico relacionados con la enfermedad coronaria, se asocian a numerosos FR cardiovasculares como dislipidemia, hipertensión, diabetes, marcadores inflamatorios y estado protrombótico. La pérdida de peso puede evitar la progresión de la placa de ateroma y, por ende, los eventos coronarios agudos en los sujetos obesos.²²

El aumento de la circunferencia de la cintura fue otro de los factores que presentaron una alta incidencia en los pacientes con AR, se reporta que la obesidad de distribución central es una comorbilidad frecuente en los pacientes con AR y que juega un papel fundamental en el desarrollo de placas de ateroma y eventos coronarios, ya que el tejido adiposo no sólo actúa como almacén de moléculas grasas, sino sintetiza y libera a la sangre numerosas hormonas relacionadas con el metabolismo de principios inmediatos y la regulación de la ingesta.²² Otros FR presentes, aunque en menor frecuencia, fueron los valores elevados de colesterol y triglicéridos, la diabetes mellitus y el incremento de la PCR.

En particular, la hipercolesterolemia contribuye de forma sustancial al desarrollo y la expresión clínica de la atherosclerosis coronaria. La disminución general de los lípidos en el paciente repercute favorablemente en la disminución de los lípidos dentro de la lesión aterosclerótica, estabilizan la placa y el mejoran el pronóstico del paciente.²³

La asociación de los niveles de colesterol sérico total y colesterol LDL con el riesgo de aterosclerosis coronaria es directa y continua.^{23,24} Se conoce también que los niveles elevados de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y los reducidos de lipoproteínas de alta densidad (HDL) predisponen a la atherosclerosis.^{23,24}

La dislipidemia en la AR parece ser dependiente de la actividad de la enfermedad. El valor del colesterol total aumenta y más aún el de colesterol LDL si existe mayor actividad conduciendo hacia un índice aterogénico mayor.²⁵

La hipertrigliceridemia se acompaña frecuentemente de obesidad, DM y resistencia a la insulina; resulta ser un importante factor de riesgo independiente en personas con niveles bajos de HDL y en los jóvenes. Las partículas lipoproteicas, de muy baja densidad, pueden significar un mayor riesgo.²⁶⁻²⁸

La DM es una de las enfermedades autoinmunes que se relaciona con mayor frecuencia a las enfermedades reumáticas, se considera como factor de riesgo aterogénico, pues favorece la disfunción endotelial y la formación de la placa de ateroma.²²

Tanto la AR, como la DM son enfermedades que comparten un trastorno inmunológico subyacente, además, entre las reacciones adversas de los esteroides, medicamentos de uso común y frecuente en pacientes con AR, se encuentra la elevación de las cifras de glicemia, por lo que la asociación entre ambas enfermedades es bastante frecuente, reportándose hasta un 30 % de pacientes con AR que llegan a desarrollar una DM en algún momento de la evolución de la su enfermedad.²²

Los valores de PCR solamente fueron determinados en un momento de la enfermedad, y no como se comportó durante todo el curso de la misma, lo que puede justificar la baja incidencia que tuvo la elevación de este reactante de fase aguda. Se ha descrito, en pacientes con AR en forma consistente, un aumento de los niveles de homocisteína y de PCR.^{29,30}

El hecho de que la PCR sea un predictor independiente del desarrollo de enfermedad cardiovascular apoya un papel directo de ella sobre los procesos de aterosclerosis, trombosis y ruptura de la placa.^{29,30}

Trastornos inflamatorios que suceden en el curso de la AR, caracterizados por altos niveles de PCR, pueden desarrollar una activación de la célula inmune, que puede favorecer la aterogénesis. Varios marcadores inflamatorios tales como lipoproteínas LDL, óxido nítrico, TNF- α , RANKL, CD40L, IL-18, IL1, IL 6 y metaloproteasas se encuentran elevados en la aterosclerosis de los pacientes con AR. Estas evidencias apoyan la teoría de que la inflamación sistémica juega un papel crucial en la patogénesis de las enfermedades cardiovasculares en los pacientes con AR.^{30,31}

Los esteroides fueron utilizados en más de la mitad de los pacientes, por tiempo prolongado y de manera constante, solos o en combinación con otras drogas. Son conocidos los efectos adversos del tratamiento esteroideo en lo que se refiere a las alteraciones del perfil lipídico, intolerancia a hidratos de carbono, disfunción endotelial, metabolismo de la glucosa, HTA y distribución de la grasa corporal.³²

En la AR el rol de la corticoterapia en el desarrollo de lesiones ateroscleróticas es controvertido. Algunos estudios demuestran que es un factor de riesgo independiente para ateromatosis carotídea temprana y mayor rigidez arterial, mientras que otros no hallan vínculo entre dosis acumulativas y desarrollo de lesiones vasculares.^{31,32}

Se plantea que dosis menores de 7,5 mg diarios de esteroides no tienen influencia sobre la función endotelial y la aterosclerosis, y que su uso a dosis baja actúa como factor predictor de la ateromatosis; sin embargo, el uso de dosis elevadas de corticoesteroides tiene efectos adversos en el sistema cardiovascular, que incluyen la disfunción endotelial, la HTA y alteraciones en el metabolismo de la glucosa.^{31,32}

Al analizar el consumo de fármacos modificadores de la enfermedad, encontramos el uso más frecuente de metotrexato. Es importante destacar que este es reconocido internacionalmente como la droga de mayor éxito en el tratamiento de la AR.³³ En la actualidad se plantea que la actividad de la enfermedad es pro aterosclerótica, siendo razonable asumir que el adecuado tratamiento inmunosupresor constituye un factor protector.³³

El metotrexato se ha vinculado a descenso del riesgo de enfermedad cardiovascular, disminución del espesor medio intimal carotídeo y descenso de la mortalidad por causa cardiovascular.³³ En dosis más altas, que las habitualmente utilizadas en enfermedades reumáticas, puede causar hiperhomocisteinemia,

prevenible mediante el uso de ácido fólico. La homocisteína alta en la sangre, puede provocar una lesión vascular endotelial, que predispone a los vasos a la aterosclerosis.³⁴

Los efectos anti-inflamatorios de MTX en la AR pueden prevenir el desarrollo prematuro de aterosclerosis. Del mismo modo, se ha demostrado que la terapia de metotrexato se asocia con una reducción de la morbilidad y mortalidad cardiovascular, que van desde 15 % a 85 %.^{33,34}

Se concluye que existe una alta incidencia de FR aterosclerótico en los pacientes con AR que asistieron a consulta en el periodo mencionado, siendo los de mayor incidencia el hábito de fumar, la HTA y la elevación del IMC; el metotrexato y los esteroides, solos o combinados, son los medicamentos que más se utilizan en el control de la AR y al parecer, en dosis usualmente utilizadas, tienen un papel protector sobre el endotelio vascular.

Se recomienda repetir la experiencia con un número mayor de pacientes y con otros métodos de investigación que permitan dilucidar aspectos que aún no están esclarecidos en cuanto al efecto de los esteroides sobre el endotelio vascular y la enfermedad aterosclerótica.

Conflicto de intereses

Los autores no declaran conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fernández-Britto JE, Castillo HJ. Ateroesclerosis. Rev Cubana Invest Biomed. 2005;24(3):35-9.
2. Lazo Herrera L, Hernández Cabrera E, Hidalgo Reyes D, Lazo Lorente L. La aterosclerosis: una enfermedad sistémica. 16 abr [internet]. 2015 [citado 23 mar 2016];54(supl):257. Disponible en: http://www.rev16deabril.sld.cu/index.php/16_04/article/view/199
3. Toros H, Castellanos R, Fernández-Britto JE. La asociación de dislipidemia y trombosis en la inestabilización de la placa aterosclerótica. Rev Cubana Inv Biomed. 2005;24(3):11-7.
4. Sada KE, Yamasaki Y, Maruyama M, Sugiyama H, Yamamura M, Maeshima Y, et al. Altered levels of adipocytokines in association with insulin resistance in patients with systemic lupus erythematosus. Jrheumatol. 2006;33(8):1545-52.
5. Murdaca G, Colombo BM, Cagnati P, R Gulli, Spano F. La disfunción endotelial en las enfermedades autoinmunes reumáticas. Aterosclerosis. 2011;224:309-17.

6. González Otero ZA, Egüez Mesa JL, Fusté Jiménez C, Reyes Medina EA, Borges López JA, González Otero LH. Caracterización clínico-epidemiológica de pacientes con artritis reumatoide. Rev Finlay [Internet]. 2015 [citado 17 feb 2016]; 5(4): 21-7. Disponible en: <http://revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/382>
7. Corona EG, Gonzalez L, Muñoz JF, Vazquez M, López MA, Aguilar EA, et al. Circulating E-selectin and tumor necrosis factor-a in extraarticular involvement and joint disease activity in rheumatoid arthritis. *Rheumatolint.* 2009; 29: 281-6.
8. LLapurMilián R, González Sánchez R, Borges Alfonso K, Rubio Olivares DY. Alteraciones lipídicas en la hipertensión arterial esencial. *Rev Cubana Pediatr [internet].* 2013 [citado 15 mar 2016]; 85(3): 283-94. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312013000300002&lng=es
9. Prada-Hernández D, Hernández-Torres C, Gómez-Morejón J, Gil-Armenteros R, Reyes-Pineda Y, Solis-Carta U, Molinero-Rodríguez C. Evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con artritis reumatoide en el Centro de Reumatología. *Rev Cubana Reumatol [Internet].* 2014 [citado 16 feb 2016]; 17(1): [aprox. 12 p.]. Disponible en: <http://www.revreumatologia.sld.cu/index.php/reumatologia/article/view/385>
10. Gómez-Morales J, LLópez-Morales M, Luaces-Martínez A, Blanco-Cabrera Y, Viera-Rosales M, Solis-Cartas U. Comportamiento de las Manifestaciones oftalmológicas en pacientes con artritis reumatoide. *Rev Cubana Reumatol [Internet].* 2015 [citado 13 mar 2016]; 17(2): [aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://www.revreumatologia.sld.cu/index.php/reumatologia/article/view/398>
11. Agarwal D, Malaviya AN. Un estudio de la enfermedad cardiovascular convencional (CVD) factores de riesgo en la artritis reumatoide (RA) entre los indios. *Indian Journal of Rheumatology [internet]* 2013 [citado 28 dic 2015]; 8(1): 19-23. Disponible en: <http://www.indianjrheumatol.com/article/S0973-3698%2813%2900002-2/fulltext>
12. Solis Cartas U, Hernández Cuéllar I, Prada Hernández D, De Armas-Hernandez A. Calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con osteoartritis. *Rev Cubana Reumatol [Internet].* 2013 [citado 2014 ene 05]; 15(3): [aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://www.revreumatologia.sld.cu/index.php/reumatologia/article/view/280>
13. Solis-Cartas U, de-Armas-Hernández A, Bacallao-Carbonell A. Osteoartritis. Características sociodemográficas. *Rev Cubana Reumatol [Internet].* 2014 [citado 12 ene 2016]; 16(2): [aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://www.revreumatologia.sld.cu/index.php/reumatologia/article/view/331>
14. Solis-Cartas U, Hernández-Cuéllar I, Prada-Hernández D, De-Armas-Hernández A. Evaluación de la capacidad funcional en pacientes con osteoartritis. *Rev Cubana Reumatol [Internet].* 2014 [citado 14 mar 2016]; 16(1): [aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://www.revreumatologia.sld.cu/index.php/reumatologia/article/view/299>
15. Galarza Delgado DÁ, Esquivel Valerio JA, Garza Elizondo MA, Góngora Rivera F, Muñoz De Hoyos JL, Serna Peña G. Aterosclerosis carotidea en pacientes con artritis reumatoide y nódulos reumatoideos. *Rev Reumatol Clin (Barc.) [internet]* 2013 [citado 13 mar 2016]; 9(3): 136-41. Disponible en: <http://bvsalud.org/portal/resource/es/ibc-112504>

16. Melguizo Madrid E, González Rodríguez C, Arrobas Velilla T, Navarro Compán V, Hernández Cruz B, González Martín C, et-al. Estrés oxidativo y factores de riesgo cardiovascular en pacientes con artritis reumatoide precoz sin tratamiento farmacológico previo. Rev. Clin Invest Arterioscl. [internet] 2012 [citado 27 ene 2016]; 24(Espec Cong): 1-62. Disponible en: http://www.searteriosclerosis.org/resources/archivosbd/formacion_congresos_documentos/da794844668dc558d48508fc194e0bf0.pdf
17. García Gómez C, Valverde J, Nolla JM, Castro MJ, Gómez Gerique JA, Corbella E, et-al. Influencia de la inflamación y la presencia de amiloide sobre el metabolismo lipídico en pacientes con artritis reumatoide. Rev. Clínica e Investigación Arteriosclerosis. [Internet] 2012 [citado 17 ene 2016]; 24(5): 226-33. Disponible en: <http://z1.elsevier.es/es/revista/clinica-e-investigacion-arteriosclerosis-15/articulo/influencia-inflamacion-presencia-amiloide-sobre-90165230#elsevierItemBibliografias>
18. Giles JT, Post WS, Blumenthal RS, Polak J, Petri M, Gelber AC, et al. Predictores longitudinales de la progresión de la aterosclerosis carotidea en la artritis reumatoide. Arthritis Rheum. [internet] 2011 [citado 28 dic 2015]; 63(11): 3216-25. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21965129>
19. García-González V, Solis-Cartas U. Incidencia de la alveolitis dental en pacientes con afecciones reumáticas. Rev Cubana Reum [Internet]. 2014 [citado 21 feb 2016]; 16(1): [aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://www.revreumatologia.sld.cu/index.php/reumatologia/article/view/320>
20. Castillo Álvarez Yanisa de la Caridad, Chávez Vega Raúl, Alfonzo Guerra Jorge Pablo. Incidencia y prevalencia de hipertensión arterial registrada en el Día Mundial de la Lucha contra la Hipertensión Arterial. Experiencia de un grupo de trabajo. Rev cubana med [Internet]. 2011 sep [citado 25 nov 2016]; 50(3): 234-41. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232011000300002&lng=es
21. Del Rincón I, Polak JF, O'Leary DH, Battaifarano DF, Erikson JM, Restrepo JF, et al. Systemic inflammation and cardiovascular risk factors predict rapid progression of atherosclerosis in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis [Internet] 2014 [cited 2016 Feb 25]; 10: 1136. Available from: <http://ard.bmjjournals.org/content/early/2014/05/20/annrheumdis-2013-205058.abstract>
22. Casanova Moreno MC, Trasancos Delgado M, Prats Álvarez OM, Gómez Guerra DB. Prevalencia de factores de riesgo de aterosclerosis en adultos mayores con diabetes tipo 2. Gac Méd Espirit [Internet]. 2015 ago [citado 16 abr 2016]; 17(2): 23-31. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1608-89212015000200003&lng=es
23. González Juanatey C, Testa Fernández A, Ríos Vázquez R, Pérez Fernández R, Miranda Filloy A, Vázquez T, et al. Correlación entre Aterosclerosis carotidea y disfunción endotelial en pacientes con Artritis Reumatoide de larga evolución. Rev Esp Cardiol. [Internet] 2012 [citado 9 ene 2016]; 65(3): 194. Disponible en: <http://www.revespardiol.org/controladores/congresos-herramientas.php?idCongreso=1&idSesion=54&idComunicacion=485>
-

24. Kassem E, Ghonimy R, Adelb M, El-Sharnobyc G. Factores de riesgo no tradicionales de la aterosclerosis carotidea en la artritis reumatoide. *The Egyptian Rheumatologist* [internet] 2011 [citado 28 dic 2015]; 33(3):113-9. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S111011641100024X>
25. Van Sijl AM, Peters MJ, Knol DK, de Vet HC, González-Gay MA, et al. De la carótida espesor íntima-media en la artritis reumatoide en comparación con los sujetos control: un meta-análisis. *Semin Arthritis Rheum.* 2011; 40: 389-97.
26. Kitas GD, Gabriel SE. La enfermedad cardiovascular en la artritis reumatoide: estado del arte y perspectivas de futuro. *Ann Rheum Dis* 2011; 70:8-14.
27. Toutouzas K, Sfikakis P, Karanasos A, Aggeli C, Felekos I, Kitas G, et al. Myocardial ischaemia without obstructive coronary artery disease in rheumatoid arthritis: hypothesis-generating insights from a cross-sectional study. *Rheumatology (Oxford)*. 2013; 52: 76-80.
28. Ajeganova S, de Faire U, Jøgestrand T, Frostegård J, Hafstrom I. Carotid Atherosclerosis, Disease Measures, Oxidized Low-density Lipoproteins, and Atheroprotective Natural Antibodies for Cardiovascular Disease in Early Rheumatoid Arthritis - An Inception Cohort Study. *J Rheumatol.* 2012; 39:1146-54.
29. López-Cuenca A, Manzano-Fernández S, Lip G, Casas T, Sánchez-Martínez M, Mateo-Martínez A, et al. Interleucina 6 y proteína C reactiva ultrasensible para la predicción de la evolución clínica en síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST. *Rev Esp Cardiol.* 2013; 66(3):185-92.
30. García Ronald G, Rosso P, García Zaira M, Álvarez J, Suárez Uriel, Gómez-Arbeláez D, et al. Asociación entre niveles de proteína C-reactiva y óxido nítrico con el pronóstico de pacientes con infarto cerebral agudo. *Acta Neurol Colomb* [Internet]. 2015 [citado 12 mar 2016]; 31(2):141-9. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-87482015000200004&lng=en
31. Wu M, Zeng FF, Wang R, Seto WK, Pai P. La aterosclerosis en pacientes con artritis reumatoide. *Curr Rheumatol Res* [Internet]. 2013 [citado 28 ene 2016]; 5(2):11-6. Disponible en: <http://omicsonline.org/atherosclerosis-in-patients-with-rheumatoid-arthriti-2161-1149.S5-002.php?aid=12698>
32. Full L, Monaco C. Ciertos Agentes Antiinflamatorios Podrían Ser Particularmente Útiles para Evitar la Aparición y la Progresión de Arteriosclerosis en los Enfermos con Artritis Reumatoidea. *Rev. Cardiovascular Therapeutics* [internet]. 2011 [citado 20 mar 2016]; 29(4):231-42. Disponible en: <http://www.bago.com/BagoArg/Biblio/traumaweb300.htm>
33. Tornero Molina J, Ballina García FJ, Calvo Alén J, Caracuel Ruiz MA, Carbonell Abelló J, López Meseguer A, et al. Recomendaciones para el uso del metotrexato en artritis reumatoide: incremento y reducción de dosis y vías de administración. *Reumatología Clínica.* 2015; 11(1):3.

34. Protoporou AD, Zampeli E, Fragiadaki K, Stamatelopoulos K, Papamichael C, Sfikakis PP. A pilot study of endothelial dysfunction and aortic stiffness after interleukin-6 receptor inhibition in rheumatoid arthritis. *Atherosclerosis*. 2011;219: 734-36.

Recibido: 13 de abril de 2016.

Aprobado: 13 de junio de 2017.

Urbano Solís Cartas. Universidad Nacional de Chimborazo. Riobamba. Chimborazo. Ecuador. Correo electrónico: umsmwork74@gmail.com