

Avances en el tratamiento de la artritis reumatoide para el control del riesgo cardiovascular

Advances in the treatment of rheumatoid arthritis to control cardiovascular risk

Dra. Lisett Alexandra Valencia Artieda^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-4467-3085>

Dr. Nelson Andrés Prado Palomeque² <https://orcid.org/0000-0003-1167-3190>

Dra. Alejandra de Jesús Álvarez Vasquez³ <https://orcid.org/0000-0003-3384-2880>

Dr. Esteban Fabricio Sambache Herrera⁴ <https://orcid.org/0000-0001-9249-798X>

Dra. Evelyn Estefania Panamá Herrera⁴ <https://orcid.org/0000-0003-1358-0414>

¹ Pontificia Universidad Católica del Ecuador (PUCE), Ecuador.

² Hospital San Vicente de Paul –IBARRA, Ecuador.

³ Sociedad Luchadora contra el Cáncer (SOLCA), Guayaquil, Ecuador.

⁴Hospital San Luis de OTAVALO, Ecuador.

*Autor para la correspondencia. Correo electrónico: lissyvale_2606@hotmail.com

RESUMEN

La artritis reumatoide es una enfermedad sistémica autoinmune con elevado riesgo de morbilidad y mortalidad de causa cardíaca. En esta revisión bibliográfica se describe la compleja y no bien comprendida fisiopatología que vincula a ambas enfermedades y los principales avances en las opciones de tratamiento. Para ello se buscaron en las bases de datos *PubMed Central de US National Library of Medicine National Institutes of Health* (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc>), *Scientific Electronic Library Open* (SciELO) (<https://search.scielo.org>) y *ClinicalKey* (<https://www.elsevier.com>), con el descriptor “*rheumatoid arthritis*”. Se seleccionaron principalmente artículos de los últimos 5 años.

Palabras clave: artritis reumatoide, factores de riesgo, enfermedad cardiovascular, riesgo cardiovascular, aterosclerosis, tratamiento.

ABSTRACT

Rheumatoid arthritis is a systemic autoimmune disease with a high risk of cardiac morbidity and mortality. This literature review describes the complex, not well understood, physiopathology that links both diseases and the main advances in treatment options. For this purpose, with the descriptor "rheumatoid arthritis", the following databases were searched: PubMed Central of the US National Library of Medicine, National Institutes of Health (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc>), Scientific Electronic Library Online (SciELO) (<https://search.scielo.org>) and ClinicalKey (<https://www.elsevier.com>). The articles selected were, mainly, from the last 5 years.

Keywords: rheumatoid arthritis, risk factors, cardiovascular disease, cardiovascular risk, atherosclerosis, treatment

Recibido: 07/10/2019.

Aprobado: 23/04/2020.

Introducción

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune inflamatoria, sistémica crónica del tejido conectivo, que tiene como órgano diana a la membrana sinovial, con inflamación poliarticular simétrica y dolor de las pequeñas y grandes articulaciones, aunque posee manifestaciones extra-articulares que empeoran el pronóstico. ⁽¹⁾

La AR se distribuye mundialmente, con mayor prevalencia en mujeres y en países desarrollados; afecta al 0,5-1% de la población mundial y en Latinoamérica se ha reportado una prevalencia cercana al 0,5%. ^(1,2,3,4,5)

Por su frecuencia y relevancia para la supervivencia de los pacientes, la enfermedad cardiovascular (ECV) ha sido objeto de investigación, lo que ha resultado en una mejor comprensión de los mecanismos que vinculan a AR con ECV y en una reducción del riesgo cardiovascular (CV). La ECV comprende la mayor proporción del exceso de mortalidad en AR, con casi 40% de las muertes. ⁽¹⁾ Otros estudios han confirmado los efectos anteriores, con incrementos del riesgo de cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, muerte súbita cardíaca y enfermedad cerebrovascular. ^(6,7,8)

El pronóstico para los pacientes que presentan AR ha mejorado mucho en los últimos años, con el reconocimiento de que los resultados más favorables se logran cuando la sinovitis se suprime de manera óptima en las primeras etapas de la enfermedad. En una proporción de pacientes, esto se puede lograr con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD). Para aquellos que no responden adecuadamente al tratamiento convencional, la combinación de un agente biológico inhibidor del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) y metotrexato es particularmente efectiva en la mayoría de los pacientes, que solo logran una respuesta parcial al tratamiento con DMARD oral convencional. La potencia de los tratamientos anti-TNF en combinación con el metotrexato es tal que la inducción de la remisión se ha convertido en un objetivo alcanzable en una proporción significativa de pacientes.

No obstante, es necesario no solo tener en cuenta los avances en el tratamiento de la AR con la introducción de nuevos medicamentos, pues hay otras manifestaciones sistémicas de gran importancia de la enfermedad y que pueden comprometer la vida de los pacientes, entre ellas la afección CV. ⁽⁹⁾

Precisamente el objetivo de este trabajo es hacer una valoración de dicho comportamiento y del manejo terapéutico para controlar los factores que propician mayor riesgo en los pacientes portadores de AR, especialmente el riesgo CV.

Desarrollo

Fuentes de información

Con el término “*rheumatoid arthritis*” and “*cardiovascular disease*” se encontraron en *PubMed Central* de *US National Library of Medicine National Institutes of Health* (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc>) 65 777 artículos científicos. Cuando se filtraron por los últimos 5 años aparecieron 32 546 publicaciones.

En *Scientific Electronic Library Open* (SciELO) (<https://search.scielo.org>), con “artritis reumatoide”, se localizaron 415 artículos a texto completo.

En *ClinicalKey* (<https://www.elsevier.com>), con “*rheumatoid arthritis*”, se encontraron 10 210 resultados. De los 6 965 artículos a texto completo en revistas: 149 revisiones sistemáticas, 73 metaanálisis, 214 ensayos clínicos, 81 guías y 900 revisiones narrativas.

Artritis reumatoide y enfermedad cardiovascular

La principal causa de muerte entre pacientes con AR es la ECV. ⁽⁶⁾ Los factores de riesgo CV tradicionales, como la hipertensión, el tabaquismo y la diabetes tipo 2, contribuyen al aumento del riesgo de mortalidad en los pacientes con AR, pero no lo explican completamente. Más bien, la inflamación sistémica asociada con la AR parece ser un factor clave para aumentar el riesgo CV. El aumento del estado inflamatorio en la AR está relacionado con la aterosclerosis acelerada, pero la inflamación crónica exacerba los cambios adversos en los factores de riesgo CV.

La mortalidad por ECV en pacientes con AR se ha asociado con el nivel de inflamación HLA-DRB1*0404, empleo de algunos medicamentos y la presencia de autoanticuerpos de AR. ^(7,10) La fisiopatología de ECV en AR involucra la desregulación del sistema inmune y la inflamación crónica debida a la interacción entre factores genéticos y ambientales.

La promoción directa de arteriosclerosis coronaria, junto a la inducción de disfunción microvascular coronaria, lleva a un inadecuado suministro de oxígeno al miocardio en la AR. ⁽¹¹⁾ Las etapas iniciales de estos cambios son la disfunción endotelial y la desregulación del sistema inmune.

La disfunción endotelial no solo altera la función de barrera de las células endoteliales, lo que causa inflamación local y aterosclerosis, sino promueve la síntesis de especies reactivas de oxígeno (ROS) con afectación de la función vasomotora y disfunción microvascular.

La desregulación del sistema inmune se caracteriza principalmente por anomalías de inmunocitos, los que promueven alteraciones de la matriz de la pared vascular, la migración y proliferación de las células musculares lisas y la formación de células espumosas.⁽¹¹⁾ Además, células del sistema inmune, como células T y NK (del inglés, *natural killer*), inhiben los efectos vasodilatadores de la adenosina y la acetil-colina, mientras facilitan los efectos vasoconstrictores del sistema angiotensina-renina, lo que conduce a disfunción microvascular.

Los pacientes con AR presentan no solo mayor riesgo de ECV, sino mayor comorbilidad, lo que pudiera introducir variables de confusión que dificulten la interpretación de los resultados.⁽¹²⁾

Factores genéticos

Las evidencias para la agregación familiar de AR revelan que las personas con familiares de primer grado afectados presentan un riesgo 2-4 veces mayor de desarrollar AR.⁽¹³⁾

Un estudio demostró un incremento del riesgo de mortalidad CV en pacientes con AR con alelos HLA-DRB1*04 (del inglés, *Human Leukocyte Antigen*) y la asociación fue más fuerte con HLA-DRB1*0404.⁽⁶⁾ El alelo HLA-DRB1*04 también se relaciona con resistencia al tratamiento, disfunción endotelial y manifestaciones extrarticulares de AR. El alelo IL-6–174C se asocia con aumento de ECV en pacientes con AR. Además, más de 100 variantes comunes en sitios no HLA se implican en la susceptibilidad a la enfermedad.⁽¹³⁾ Se recomiendan las revisiones de Viatte y Barton,⁽¹⁴⁾ Terao *et al.*⁽¹³⁾ y Deane *et al.*⁽¹⁵⁾ para ampliar estos conceptos.

Los estudios genéticos de AR pudieran esclarecer los diagnósticos ambiguos con mejoría en el tratamiento clínico de los pacientes y determinar predictores de la enfermedad.⁽¹⁶⁾

Los cambios epigenéticos desempeñan también un papel en la fisiopatología de la AR, porque causan cambios heredables en el fenotipo que no son determinados por cambios en la secuencia del ADN, como en las mutaciones.⁽¹⁷⁾ Los principales mecanismos epigenéticos son metilación

del ADN, modificaciones en histonas y cambios en la expresión genética por micro ARN y otros ARN no codificantes. ⁽¹⁸⁾

Estos cambios son reversibles y pueden revertirse con dietas y medicamentos; su papel en la AR y en el riesgo CV se conoce menos.

Factores tradicionales de riesgo cardiovascular

Los factores de riesgo CV convencionales como obesidad, hipertensión arterial, diabetes y hábito de fumar son más frecuentes en pacientes con AR. ^(19,20)

El tabaquismo se identifica como un factor de riesgo para el desarrollo de ECV y AR. El hábito de fumar afecta la respuesta inmune innata y adaptativa, lo que altera la inmunidad humoral y celular para causar inflamación sistémica, además de favorecer la formación de autoanticuerpos en AR. ⁽¹⁶⁾

La aplicación de ecuaciones de evaluación de factores de riesgo CV tradicionales, como Framingham y los modelos de Evaluación de Riesgo Coronario Sistemático (SCORE), a pacientes con AR se informa que subestiman su riesgo, ya que no incorporan completamente el impacto de la inflamación sistémica y la influencia confusa de la inflamación en los perfiles lipídicos. ⁽²¹⁾

La prevalencia de hipertensión arterial en pacientes con AR oscila en un amplio rango desde 3,8%-73%. ⁽⁷⁾ Similar a la población general, la hipertensión es un predictor independiente de riesgo CV, como se muestra en meta-análisis que encontró 84% de incremento de riesgo infarto miocárdico en pacientes con AR e hipertensión comparado con no hipertensos con AR. ⁽⁷⁾

Diferentes factores impactan sobre la presión arterial en pacientes con AR que incluyen inflamación, inactividad física y medicamentos (AINE y glucocorticoides).

La obesidad contribuye a la morbilidad CV en pacientes con AR porque el tejido adiposo es una fuente de factores inflamatorios como IL-6, TNF- α y otras citoquinas que inducen un estado de bajo grado de inflamación que contribuye al riesgo CV. ⁽⁷⁾ Paradójicamente un índice de masa corporal bajo se asocia a mayor riesgo de ECV en estos pacientes, lo que se atribuye a la caquexia reumatoide. La caquexia reumatoide debida a la inflamación crónica altera la composición

corporal con incremento de la grasa corporal a expensas de la masa muscular. ⁽⁷⁾

Los factores de riesgo tradicionales tienden a agruparse en el síndrome metabólico. Este síndrome aumenta el riesgo de morbilidad y mortalidad por ECV y de muerte por todas las causas. Un metaanálisis encontró una prevalencia general de síndrome metabólico de 30,65% en pacientes con AR. ⁽²²⁾ Otros estudios han encontrado también una mayor prevalencia de factores de riesgo CV en pacientes con AR. ^(23,24,25,26)

Inflamación sistémica y disfunción endotelial

La inflamación contribuye a todas las etapas de la aterosclerosis, desde la formación de placa aterosclerótica hasta la inestabilidad y la rotura final. La aterosclerosis y la AR comparten muchas vías inflamatorias comunes, y los mecanismos que conducen a la inflamación sinovial son similares a los encontrados en la placa aterosclerótica inestable.

Las evidencias sugieren un papel central del sistema inmune en la patogenia de ECV y que las citoquinas proinflamatorias implicadas en el AR también favorecen la aterogénesis. ⁽¹⁾ La respuesta inmune en la AR es compleja e involucra numerosas células y citoquinas. ⁽²⁷⁾

Elevadas concentraciones de citoquinas como el TNF- α , interleuquina-17 (IL-17), IL-6 e IL-1 β se encuentran en AR y ECV, con mayores niveles en AR. ⁽⁶⁾ Estas citoquinas se han implicado en la activación endotelial, una etapa crucial en la formación del *pannus* del tejido sinovial y en la patogenia de la ECV aterosclerótica.

La activación endotelial induce la expresión celular de quimoquinas y moléculas de adhesión capaces de favorecer la migración de leucocitos al espacio articular o íntima vascular, lo que permite el posterior reclutamiento de neutrófilos y la activación-propagación de los procesos inflamatorios locales. ⁽⁶⁾ La IL-17 induce a las células endoteliales a expresar quimoquinas que promueven el reclutamiento de neutrófilos.

Las células T1 auxiliaadoras (del inglés, *helper*) locales liberan interferón-gamma (IFN- γ), el cual

junto a TNF- α e IL-17, provoca apoptosis de células endoteliales, lo que trastorna las propiedades antitrombóticas del endotelio. ⁽⁶⁾ TNF- α e IL-17 también disminuye la síntesis de óxido nítrico y trombomodulina.

La IL-6 incrementa los valores de fibrinógeno y las vías del receptor de IL-6 juegan un papel causal en la enfermedad coronaria. De hecho, estas acciones crean un medio hipercoagulable en el lumen vascular.

La terapia dirigida a citoquinas proporciona pruebas de este concepto en vivo, lo que confirma el papel de las citoquinas y la inflamación en la fisiopatología de AR. Por ejemplo, el bloqueo de TNF- α mejora la función vascular dependiente del endotelio en pacientes con AR y la inhibición del receptor de IL-6 reduce la respuesta inflamatoria y la liberación de troponina-T después del infarto agudo de miocardio. ⁽⁶⁾

Además de sus efectos proateroscleróticos, TNF- α e IL-17 incrementan la resistencia a la insulina, trastorna los lípidos circulantes y produce estrés oxidativo. ⁽⁶⁾ IL-17 también afecta a miocitos al inducir inflamación y apoptosis, lo que resulta en remodelado miocárdico por incremento de actividad de fibroblastos y síntesis de colágeno. Estos procesos probablemente contribuyen al desarrollo de cardiomiopatía e insuficiencia cardíaca.

Para ampliar sobre el papel de la inflamación y las citoquinas en AR se sugiere la lectura de los trabajos de Feria et al. ⁽²⁸⁾ y Carrión et al. ⁽²⁹⁾

Mecanismos celulares

Se plantea la existencia de un microambiente proinflamatorio único en la adventicia de pacientes con AR que favorece la aterogénesis a través de la respuesta inmune adaptativa e innata con papeles clave para IL-18 e IL-33. Un estudio transversal de monocitos circulantes de pacientes con AR identificó grupos celulares asociados a calcificación de la arteria coronaria. ⁽¹⁾

Independiente de los factores de riesgo cv tradicionales y otras características de AR, grupos de monocitos y células T CD4 de memorias se asocian con calcificación coronaria, lo que sugiere un vínculo intrínseco potencial entre subgrupos inmunes propios de AR y ECV. ⁽¹⁾

In vitro, la adición de IL-17 y TNF- α a células endoteliales induce un estado procoagulante, protrombótico y proinflamatorio. ⁽¹⁾ TNF- α también cliva VE-cadherin, una molécula de adhesión específica del endotelio, importante en el mantenimiento de las uniones estrechas endoteliales. El clivaje de esta molécula podría resultar en incremento de la permeabilidad, edema intersticial y hemorragia in vivo. ⁽¹⁾

Estrés oxidativo

El estrés oxidativo (un desbalance entre ROS y los antioxidantes) se incrementa en la inflamación y contribuye al desarrollo de ECV y AR, lo que representa otro vínculo entre ambas enfermedades.⁽¹⁾

Las concentraciones de malondialdehído y nitrotirosina, dos parámetros de estrés oxidativo de nitrógeno, están asociadas con el aumento de la tensión del miocardio en la AR. ⁽¹⁾ Los oxidantes de mieloperoxidasa trastornan la función de las HDL.

Los productos finales de la glicosilación avanzada, generados en el contexto de la hiperglucemia y el estrés oxidativo, aumentan en la AR en relación con los controles y se asocian inversamente con la función endotelial.

El suero y los tejidos ventriculares izquierdos de ratas con artritis inducida por adyuvantes, un modelo animal de AR, tenían una concentración más alta de aldehído relacionado con el estrés oxidativo que los controles. ⁽¹⁾ La concentración de NADPH y glutatión era 30% más baja en los tejidos ventriculares izquierdos de las ratas con artritis, lo que sugiere un agotamiento de las reservas del sistema antioxidante clave relacionado con la artritis inflamatoria.

Autoinmunidad

Se encuentran gran número de células inmunes (células T, células B, macrófagos y neutrófilos) y moléculas inmunes (citoquinas, autoanticuerpos) en el tejido sinovial de pacientes con AR, lo que sugiere que la liberación o activación de estas células o moléculas pudieran involucrarse en la iniciación y perpetuación de AR. ⁽³⁰⁾

En las últimas décadas, los nuevos conocimientos sobre los autoanticuerpos específicos de la AR y las células B han ampliado nuestra comprensión de la enfermedad. ⁽³¹⁾

Los más importantes autoanticuerpos en la AR -factor reumatoide (FR) y anticuerpos de proteínas anticitrulinadas (ACPA)- están presentes mucho antes de la aparición de la enfermedad. ⁽¹⁶⁾ Estos autoanticuerpos se incluyeron en los criterios de clasificación de la AR de 2010 de ACR/*European League Against Rheumatism* (EULAR).

Los autoanticuerpos recientemente descubiertos que se dirigen a otras modificaciones postraduccionales, como los anticuerpos de proteínas anti-carbamiladas y anti-acetiladas, parecen estar estrechamente relacionados con el ACPA, lo que permite unirlos bajo el término de anticuerpos anti proteínas modificadas (AMPA). ^(31,32) Las células B autorreactivas, de las que proceden los autoanticuerpos, también han recibido atención como responsables de AR. ⁽³¹⁾

Se ha sugerido que las alteraciones de la mucosa son relevantes en la patogenia de la enfermedad, con un modelo de respuesta autoinmune sistémica, donde la mucosa pulmonar y bucal, bajo el estímulo de factores ambientales, representan sitios de síntesis de ACPA, mientras la disbiosis intestinal incrementa el estado inflamatorio a través de incremento de Th17 y la activación del eje IL-23/IL-17. ⁽³³⁾ Los ACPAs desempeñan un papel central en la progresión de AR (referencia diagnóstica útil), son específicos de la enfermedad y se observan en artritis más severas. ^(1,34)

Los estudios que evalúan la positividad de ACPA como un factor de riesgo de ECV en AR son controversiales. ⁽⁶⁾ La positividad a ACPA se asocia a incremento del riesgo de ECV fatal y muerte, pero más bajo riesgo de ECV no fatal o trombosis comparado con pacientes negativos al

anticuerpo. Otros estudios encuentran una asociación con ECV limítrofe sin significado estadístico. ⁽⁶⁾

En términos de tratamiento, la respuesta al metotrexato o rituximab es menos efectiva en personas con ACPA negativo. ⁽⁹⁾

Trastornos en los lípidos

La AR y otras enfermedades sistémicas se asocian a una dislipidemia aterogénica, caracterizada por altos valores de triglicéridos y de LDL y bajas concentraciones de HDL. ⁽⁶⁾ Sin embargo, con frecuencia los valores de lipoproteínas pueden ser bajos, pero hay un incremento paradójico de riesgo CV. Esta paradoja lipídica se explica porque las lipoproteínas se asocian con estados inflamatorios y la inflamación se encuentra independientemente relacionada con eventos CV.

Es importante destacar que se han reportado aumentos en los niveles de lípidos con una reducción exitosa en la actividad de la enfermedad de la RA, luego del tratamiento antiinflamatorio. Estas observaciones implican que la interpretación tradicional de los perfiles de lípidos para predecir el riesgo CV en la población general puede verse confundida por la actividad de la enfermedad en pacientes con AR.

La HDL presenta alterada la estructura y función, por lo que, en lugar de su papel antiinflamatorio y ateroprotector, favorece la oxidación de LDL y la formación de células espumosas. ⁽⁶⁾ Esta HDL proinflamatoria no se puede unir eficientemente a lecitina-colesterol acil transferasa (LCAT), lo que provoca una eliminación inadecuada de lípidos desde los ateromas en desarrollo. Los valores de HDL proinflamatorias se correlaciona positivamente con proteínas de fase aguda, como amiloide A y factores del complemento, así como con actividad de la enfermedad AR.

Con el control de la inflamación la síntesis de HDL se dirige hacia la forma antiinflamatoria. ⁽⁶⁾ Los valores de lípidos se modifican con el empleo de DMARDs, anti-TNF, anti-IL-6R e inhibidores de

quinasa *Janus*. El perfil lipídico alterado en AR pudiera ser responsable del incremento de los eventos de ECV por inestabilidad de las placas de ateromas.

Papel de las células T

El principal alelo de riesgo para AR, HLA DRB1, se asocia a proliferación de una población autorreactiva de células T CD4+CD28-.⁽⁶⁾ Estas células T son senescentes, es decir, contrario a lo que su nombre sugiere; son efectores terminales altamente activas en la secreción de citoquinas proinflamatorias y resistentes a la apoptosis. Es significativo que el alelo responsable también se ha vinculado a incremento de EVC.

La expansión de la población de células T CD4+CD28- se relaciona con ECV preclínica; estas células T se encuentran en las placas de ateromas, donde ellas liberan IFN- γ e IL-17, lo que favorece un medio inflamatorio.⁽⁶⁾ El bloqueo de TNF- α restaura la expresión de CD28 en las células T.⁽⁶⁾

Se sugiere que la activación de células T y macrófagos dentro del ateroma por antígenos generados de LDL oxidadas pudiera mediar la destrucción mediada por macrófagos de la capa fibrosa con erosión del endotelio, lo que permitiría la exposición de partículas trombogénicas del endotelio con la sangre, con consiguientes eventos CV.⁽⁶⁾

Relación del tratamiento de artritis con el riesgo cardiovascular

El manejo de la ECV asociada a AR tiene como propósito reducir la incidencia, recurrencia, progreso y mortalidad por ECV.⁽¹¹⁾ El principio es el mismo que para la población general, incluyendo control de los factores de riesgo tradicionales, inhibición plaquetaria, expansión coronaria y revascularización miocárdica, pero como la AR es un factor independiente de riesgo y la inflamación crónica acelera la aterosclerosis, se enfatiza en la disminución de la actividad de la enfermedad, como ha sido señalado por *European League Against Rheumatism* (EULAR).⁽¹¹⁾

Los recientes avances en el manejo de la AR se acompañan de creciente interés en comprender cómo estas terapias afectan el riesgo CV. Algunos autores también recomiendan intervenciones dietéticas⁽³⁵⁾ para tratar la AR y sustanciales cambios en los estilos de vida.⁽²¹⁾

Metotrexato

Los DMARD tradicionales, como metotrexato, sulfasalacina y hidroxicloroquina, tienen un papel protector contra el riesgo de CV. Los mecanismos por los cuales el uso de DMARD influye en el riesgo CV son poco conocidos, pero respaldan la hipótesis de que reducir la inflamación es importante para disminuir el riesgo CV. ⁽¹¹⁾

De los DMARD tradicionales, el metotrexato es el más utilizado y se considera la piedra angular del tratamiento de AR, que ha generado interés por sus potenciales efectos cardioprotectores. ⁽¹⁾

Un metanálisis asoció el metotrexato con reducción de todos eventos cardiovasculares. ^(8,13)

Posteriores estudios observacionales apoyan los efectos beneficiosos del medicamento sobre la ECV en pacientes con AR con reducciones de 34-66% de eventos cardiovasculares. ⁽¹⁾

Además, de sus efectos indirectos, mediados por disminución de la actividad de AR, el metotrexato parece ejercer otras acciones cardioprotectores sobre los lípidos y el endotelio.

El suero de pacientes con AR tratados con metotrexato incrementa el eflujo de colesterol mediado por ABCG-1 y el receptor barrandera clase B tipo I, un efecto ausente en pacientes que recibieron adalimumab. ⁽¹⁾ In vitro, el metotrexato inhibe la formación de células espumosas, al promover el transporte inverso de colesterol mediante la activación del receptor A2 adenosina e incrementar la colesterol-27 hidroxilasa y ABCA-1.

El metotrexato tiene efectos beneficiosos directos sobre el endotelio vascular in vitro, al inducir la síntesis de enzimas antioxidantes mitocondriales. ⁽¹⁾ Adicionalmente, activa la eliminación de radicales superóxido y evita la formación in vitro de aductos de malondialdehído-acetaldehído, que activan el sistema inmune, trastornan la función endotelial y generan radicales libres.

Otros DMARDs convencionales y combinación de terapias DMARDs

Para la sulfasalacina, aunque bien estudiado en AR, el efecto sobre la enfermedad coronaria se mantiene controversial. ⁽¹¹⁾ Según un estudio multinacional, la exposición prolongada a este medicamento redujo el riesgo de ECV en AR. ⁽¹¹⁾ Para la población general un ensayo clínico demostró en pacientes estables con enfermedad coronaria que la sulfasalacina controló la disfunción endotelial y el remodelado de la arteria carótida, mientras otro ensayo sugería que el

tratamiento a largo plazo era mal tolerado y no mejoraba la función endotelial en pacientes con ECV. ⁽¹¹⁾

El análisis del ensayo TEAR demostró en un seguimiento de dos años que los pacientes tratados con triple terapia (metotrexato, hidroxicloroquina y sulfasalacina) mejoraron sus perfiles lipídicos comparados con los tratados con monoterapia de metotrexato o metotrexato más etanercept. ⁽¹⁾ La triple terapia produjo más alto HDL y más bajo LDL, colesterol total y relación colesterol/HDL. Además de sus favorables cambios en los lípidos, la hidroxicloroquina reduce significativamente el riesgo de diabetes y cerca de 70% de los eventos cardiovasculares en AR.

Inhibidores de TNF

Las terapias anti-TNF disponibles son: etanercept, adalimumab, infliximab, golimumab y certolizumab pegol. ⁽³⁶⁾ Excepto etanercept, son anticuerpos monoclonales. ⁽³⁷⁾

Un metanálisis encontró una reducción de 54% del riesgo CV en pacientes que utilizaban inhibidores de TNF, comparado con quienes usaban DMARD tradicionales. ⁽³⁸⁾

Un metanálisis estimó una reducción del 30% en el riesgo de eventos CV con inhibidores de TNF en AR, con asociaciones protectoras contra infarto miocárdico y trombosis cerebral. ⁽¹⁾ Una investigación de la mortalidad después de infarto de miocardio agudo fue similar entre pacientes que usaban inhibidores de TNF y DMARDs convencionales, pero aquellos que concluyeron con el inhibidor más de 90 días antes del infarto tuvieron 3 veces mayor riesgo de muerte. ⁽¹⁾

Un cohorte de pacientes con AR tratamiento con inhibidor de TNF, los buenos respondedores EUAR tuvieron similares tasas de síndromes coronarios agudos que los controles pareados, mientras los respondedores moderados y no respondedores tuvieron tasas 2,5 superiores. ⁽¹⁾

El empleo de inhibidores de TNF se ha asociado con incremento de riesgo de ingreso hospitalario por insuficiencia cardíaca y aumento de mortalidad, comparado con metotrexato en pacientes reumáticos ancianos. ⁽¹⁾ De hecho, ensayos clínicos no han confirmado los efectos beneficiosos de antagonistas de anti-TNF- α , etanercept e infliximab en pacientes con insuficiencia cardíaca

crónica; incluso a dosis mayores de infliximab (10 mg/kg), empeora la insuficiencia y reduce la supervivencia, por lo que la terapia anti-TNF no se recomienda en estos pacientes. ⁽³⁹⁾

DMARDs biológicos no TNF y pequeñas moléculas

Como parte de ensayos regulatorios, tocilizumab incrementa el colesterol total, HDL, LDL y triglicéridos, lo que sugiere un incremento del riesgo CV. ⁽¹⁾

Sin embargo, el análisis de los pacientes con AR que recibieron tocilizumab en registros de seguridad y estudios de extensión posteriores indicó que los cambios en los lípidos no se traducen en un aumento de los principales eventos cardiovasculares adversos. Además, en un reciente estudio de cohortes de una base de datos múltiple, en el que 9 218 pacientes con propensión a comenzar a tomar tocilizumab coincidieron con 18 810 que empezaban a tomar el inhibidor del TNF, se observó un riesgo similar de episodios cardiovasculares.

En última instancia, una inspección más detallada demostró que los cambios en los lípidos que se producían a raíz de los diferentes tratamientos del DMARD probablemente reflejaban una mejora de la inflamación más que un efecto único de la droga proaterogénica. ⁽¹⁾

Aunque las reducciones de la inflamación parecen tener efectos genéricos en los perfiles de lípidos, el análisis post hoc del ensayo ADACTA con pacientes con AR que comparaba la eficacia del tocilizumab y el adalimumab mostró efectos diferentes de estos biológicos en los lípidos.⁽¹⁾ Después de ocho semanas de tocilizumab, se observaron mayores aumentos en el colesterol total, HDL, LDL, triglicéridos y colesterol total/HDL en comparación con el adalimumab. Aunque las concentraciones de lípidos sugerían un perfil más aterogénico, las modificaciones funcionales de los lípidos eran en realidad más antiaterogénicas con el tocilizumab.

La evaluación del riesgo de ECV con otras moléculas biológicas y pequeñas DMARD ha sido limitada. Las pequeñas series de casos de pacientes con AR que recibieron rituximab mostraron una mejora transitoria de la función endotelial y un aumento de las proporciones de colesterol total, triglicéridos y apolipoproteína B/A1, aunque la modulación de los lípidos se produjo predominantemente en los que respondieron al tratamiento. ⁽¹⁾ La caracterización proteómica de las HDL de los que respondieron al rituximab reveló cambios cualitativos favorables.

En un estudio con atorvastatina doble ciego, el colesterol total, el LDL y la apolipoproteína B aumentaron tras el inicio del tratamiento con tofacitinib, cambios que se atenuaron con la atorvastatina, en ausencia de toxicidad incremental. ⁽¹⁾

En otro ensayo clínico 40 mg/día de atorvastatina fue seguro y redujo significativamente las concentraciones de LDL-colesterol en 3 002 pacientes con AR (mediana de seguimiento de 2,51 años), comparado con placebo. ⁽⁴⁰⁾ Se recomienda un meta análisis de Sing et al. ⁽⁴¹⁾ sobre el efecto de estos medicamentos en pacientes con AR.

Pocos estudios han comparado el riesgo de eventos CV entre tratamientos biológicos en AR. Un cohorte encontró similar riesgo CV entre pacientes con tocilizumab e inhibidores de TNF. ⁽¹⁾ En un cohorte retrospectivo, los pacientes con AR que comenzaron con un inhibidor de TNF, como etanercept e infliximab, tuvieron 28% mayor riesgo de infarto de miocardio agudo, comparado con los tratados con abatacept. Sin embargo, estos resultados requieren posteriores estudios de farmacovigilancia del riesgo CV con el empleo de estos medicamentos. Biggioggero *et al.* ⁽⁴²⁾ describen el efecto de inhibidores selectivos de JAK.

Antinflamatorios no esteroideos y glucocorticoides

Todavía existe mucha mayor controversia sobre el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y glucocorticoides, debido principalmente a sus negativos efectos sobre el sistema CV.^(11,34) Los AINE incrementan el riesgo CV, hipertensión arterial e insuficiencia cardíaca en la población general, pero su efecto en pacientes con AR se mantiene sujeto a controversias. ⁽²¹⁾ También los glucocorticoides se consideran de manera negativa, por su efecto sobre la presión arterial y el metabolismo de glucosa y lípidos. ⁽²¹⁾

Igual que los AINE, se ha prestado sustancial atención al uso de glucocorticoides. El metanálisis de 236 525 pacientes con AR indicó 47% de incremento de riesgo de eventos CV y mayor riesgo de infarto de miocardio agudo y enfermedad cerebrovascular con el uso de prednisona. ⁽¹⁾ Un estudio observacional observe que dosis ≥ 8 mg/día de prednisona se incrementó el riesgo de todas las causas de mortalidad y de mortalidad CV, independientemente de los factores de riesgo tradicionales y la severidad de AR. Otros estudios vinculan aún más bajas dosis de glucocorticoides con riesgo de ECV, aunque otros muestran correlación positiva entre todas las causas de mortalidad y la dosis diaria y el tiempo de exposición. ^(11,21)

Los mecanismos subyacentes en estas asociaciones epidemiológicas no están claros, aunque los glucocorticoides tienen efectos colaterales en la ganancia de peso, la resistencia a la insulina, dislipidemia y elevación de la presión sanguínea, factores de riesgo CV conocidos. ⁽⁷⁾

Se ha sugerido un mecanismo potencial que vincula la AR con ECV: alteraciones en el transporte inverso de colesterol, por reducción de cantidad y actividad de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol. ⁽¹⁾

A pesar de una mayor comprensión de los mecanismos vinculantes de AR con ECV y su compleja interrelación con los factores de riesgo tradicionales, se necesitan todavía mejores enfoques de estratificación del riesgo, prevención y tratamiento de la AR.

Conclusiones

Los pacientes con AR presentan mayor morbilidad y mortalidad por ECV. La inflamación crónica parece el principal factor patogénico que vincula la AR con ECV, mediante mediadores inflamatorios, modificaciones de péptidos y proteínas y de la respuesta inmune, alteraciones de lipoproteínas, estrés oxidativo y disfunción endotelial. Sin embargo, la compleja interrelación de estos mecanismos con los factores de riesgo CV tradicionales dificulta los enfoques óptimos para la estratificación del riesgo, la prevención y tratamiento de la AR.

Referencias Bibliográficas

1. England B, Thiele G, Anderson D, Mikuls T. Increased cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: mechanisms and implications. *BMJ*. 2018[citado 10/02/2019];361: 1036. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/361/bmj.k1036.abstract>
2. Mestanza Mera CA. Polimorfismos en la región promotora del gen de Necrosis Tumoral alfa (TNF- α) en pacientes ecuatorianos diagnosticados con Artritis Reumatoide.[Tesis][Quito]: Universidad Central de Ecuador;2012. 58p. Disponible en: <http://www.dspace.uce.edu.ec/bitstream/25000/695/3/T.UCE-0008-01.pdf>
3. González ML, Rueda J, González H, Cantor E, Martínez A. Artritis reumatoide temprana: resultados clínicos y funcionales de una cohorte en un centro de alta complejidad, Cali-Colombia. *Rev Colomb Reumatol*. 2016[citado 08/05/2019];23(3):148–154.Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rcr/v23n3/v23n3a02.pdf>
4. Alpizar Campo R, Díaz Coto JF, Vega Ortiz JM, Momge Zeledón P, Arrieta Vega D, Sáenz Castro R. Guías de manejo de artritis reumatoide. Consenso 2016. Asociación Costarricense de Reumatología. *Acta Méd Costarric*. 2017[citado 10/05/2019];59(3):103-109.Disponible en: https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?pid=s0001-60022017000300103&script=sci_arttext
5. Nair B, Taylor-Gjevre R, Wu L, Jin S, Quail JM. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis in Saskatchewan, Canada: 2001–2014. *BMC Rheumatology*. 2019[citado 10/04/2020]; 3:28. Disponible en: <https://bmcrheumatol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s41927-019-0077-4>
6. Urman A , Taklalsingh N, Sorrento C, McFarlane IM. Inflammation beyond the Joints: Rheumatoid Arthritis and Cardiovascular Disease. *Scifed J Cardiol*. 2018[citado 10/05/2020]; 2(3):1000019. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6312687/pdf/nihms-1002721.pdf>

7. Jagpal A, Navarro Millán I. Cardiovascular co-morbidity in patients with rheumatoid arthritis: a narrative review of risk factors, cardiovascular risk assessment and treatment. BMC Rheumatology. 2018[citado 10/02/2020]; 2:10. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s41927-018-0014-y>
8. Masoud S, Lim Boon P, Kitas GD, Panoulas V. Sudden cardiac death in patients with rheumatoid arthritis. World J Cardiol. 2017[citado 10/02/2020]; 9(7):562-573. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5545140/>
9. Guo Q, Wang Y, Xu D, Nossent J, Pavlos NJ, Xu J. Rheumatoid arthritis: pathological mechanisms and modern pharmacologic therapies. Bone Res.2018[citado 10/04/2020];6:15. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5920070/>
10. Van Onna M, Boonen A. The challenging interplay between rheumatoid arthritis, ageing and comorbidities. BMC Musculoskeletal Disorders. 2016[citado 29/05/2020]; 17:184. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4845363/pdf/12891_2016_Article_1038.pdf
11. Wang L, Zhang Y, Zhang SY. Immunotherapy for the rheumatoid arthritis-associated coronary artery disease: promise and future. Chin Med J.2019[citado 10/04/2020];132(24): 2972-2983. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6964948/pdf/cm9-132-2972.pdf>
12. Løppenthin K, Esbensen BA, Østergaard M, Ibsen R, Kjellberg J, Jennum P. Morbidity and mortality in patients with rheumatoid arthritis compared with an age- and sex-matched control population: A nationwide register study. J Comorb. 2019[citado 28/05/2020]; 9: 1–7. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6547169/pdf/10.1177_2235042X19853484.pdf
13. Terao C, Raychaudhuri S, Gregersen PK. Recent Advances in Defining the Genetic Basis of Rheumatoid Arthritis. Annu Rev Genomics Hum Genet. 2016[citado 10/08/2020]; 17: 273–301.

Disponible en: <https://www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev-genom-090314-045919?journalCode=genom>

14. Viatte S, Barton A. Genetics of rheumatoid arthritis susceptibility, severity, and treatment response. *Semin Immunopathol.* 2017[citado 15/05/2020];39(4):395–408. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5486781/pdf/281_2017_Article_630.pdf

15. Deane KD, Demoruelle MK, Kelmenson LB, Kuhn KA, Norris JM, Holers VM. Genetic and environmental risk factors for rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2017[citado 10/04/2020]; 31(1): 3–18. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5726551/pdf/nihms906783.pdf>

16. Ishikawa Y, Terao C. The Impact of Cigarette Smoking on Risk of Rheumatoid Arthritis: A Narrative Review. *Cells.* 2020[citado 10/02/2020]; 9(2):475. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7072747/pdf/cells-09-00475.pdf>

17. Nemtsova MV, Zaletaev DV, Bure IV, Mikhaylenko DS, Kuznetsova EB, Alekseeva EA, *et al.* Epigenetic Changes in the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *Front Genet.* 2019[citado 25/05/2019];10:570. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6587113/pdf/fgene-10-00570.pdf>

18. Bermúdez Garcell A, Serrano Gámez NB, Teruel Ginés R, Sánchez Sánchez R, Sigcho Romero CR. Mecanismos básicos de la epigenética. *CCM.2020* [citado 15/05/2020];24(1).Disponible en: <http://www.revcoemed.sld.cu/index.php/coemed/article/view/3448>

19. Chico Capote A, Uguña Sari F, Estévez del Toro M, Rodríguez López M, Hidalgo Costa T. Riesgo cardiovascular en pacientes con artritis reumatoide. *Acta Médica.* 2019[citado 30/09/2019]; 20

(2): 1561-3186. Disponible en:

<http://www.revactamedica.sld.cu/index.php/act/article/view/24/14>

20. Montiel de Jarolín DE, Holtzberger S, Gill C. Frecuencia de dislipidemia y otros factores de riesgo cardiovascular en pacientes con artritis reumatoide. Rev Nac(Itauguá).2018[citado 15/02/2019];10(2): 93-104. Disponible:

http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2072-81742018000200093&lng=en&nrm=iso&tlng=es

21. Zegkos T, Kitas G, Dimitroulas T. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: assessment, management and next steps. Ther Adv Musculoskel Dis. 2016[citado36/05/2019];8(3):86–101.

Disponible en:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4872174/pdf/10.1177_1759720X16643340.pdf

22. Hallajzadeh J, Safiri S, Mansournia MA, Khoramdad M, Izadi N, Almasi-Hashiani A, *et al.* Metabolic syndrome and its components among rheumatoid arthritis patients: A comprehensive updated systematic review and meta-analysis. PLoS ONE. 2017[citado 09/09/2010];12(3):0170361.

Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0170361>

23. Jeong H, Young Baek S, Woo Kim S, Hee Eun Y, Young Kim I, Kim H, *et al.* Correction: Comorbidities of rheumatoid arthritis: Results from the Korean National Health and Nutrition Examination Survey. PLoS ONE. 2017[citado 15/06/2019];12(5):0176260. Disponible en:

<https://journals.plos.org/plosone/article/file?type=printable&id=10.1371/journal.pone.0178309>

24. Ramírez Huaranga MA, Minguez Sánchez MD, Zarca Díaz de la Espina MA, Ramos Rodríguez M, Cuadra-Díaz JL, Romero Aguilera G. Artritis reumatoide, una enfermedad sistémica con un riesgo cardiovascular subestimado. Rev Colomb Reumatol. 2018[citado 20/02/2019];25(2):92-98.

Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-81232018000200092&lng=en

25. de Armas Hernández A, Solís Cartas U, Prada Hernández DM, Benítez Falero Y, Vázquez Abreu RL, *et al.* Factores de riesgo ateroscleróticos en pacientes con artritis reumatoide. Rev Cub Med Mil. 2017[citado 25/05/2019];46(1):51-63. Disponible en: <http://www.revmedmilitar.sld.cu/index.php/mil/article/view/5/40>

26. Hernández Muñiz Y, López Mantecón AM, Pozo Abreu SM, Torres Carballeira R, Carrillo Reyes C, Martínez Sánchez A, *et al.* Factores de riesgo para la aparición de aterosclerosis en pacientes con artritis reumatoide. Rev Cubana Reumatol. 2019[citado 09/05/2020];21(3). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1817-59962019000300006

27. Mousaad Elemam N, Hannawi S, Maghazachi AA. Role of Chemokines and Chemokine Receptors in Rheumatoid Arthritis. Immunoargets Ther. 2020[citado 25/08/2020]; 9:43-56. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7074856/pdf/itt-9-43.pdf>

28. Feria Díaz GE, Leyva Proenza CA, Concepción Parra W, Castro Maquilón AG, Larrea Meza IS. Papel de las citoquinas en la fisiopatología de la artritis reumatoide. CCM.2020 [citado 08/06/2020];24(1). Disponible en: <http://www.revcoemed.sld.cu/index.php/coemed/article/view/3447>

29. Carrión M, Frommer KW, Pérez García S, Müller Ladner U, Gomariz RP, Neumann E. The Adipokine Network in Rheumatic Joint Diseases. Int J Mol Sci. 2019[citado 26/06/2020];20(17): 4091. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6747092/pdf/ijms-20-04091.pdf>

30. Fang Q, Ou J, Selva Nandakumar K. Autoantibodies as Diagnostic Markers and Mediator of Joint Inflammation in Arthritis. Mediators Inflamm. 2019[citado 03/04/2020];2019: 6363086. Disponible

en: <https://doi.org/10.1155/2019/6363086>

31. Volkov M, van Schie KA, van der Woude D. Autoantibodies and B Cells: The ABC of rheumatoid arthritis pathophysiology. *Immunol Rev.* 2020[citado 14/9/2020]; 294(1):148–163. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/imr.12829>

32. Carubbi F, Alunno A, Gerli R, Giacomelli R. Post-Translational Modifications of Proteins: Novel Insights in the Autoimmune Response in Rheumatoid Arthritis. *Cells.* 2019[citado 25/11/2019]; 8(7):657. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6678491/pdf/cells-08-00657.pdf>

33. Lucchino B, Romani Spinelli F, Iannuccelli C, Guzzo MP, Conti F, Di Franco M. Mucosa–Environment Interactions in the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *Cells.* 2019[citado 30/11/019];8(7):700. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6678242/pdf/cells-08-00700.pdf>

34. DeMizio DJ, Geraldino-Pardilla LB. Autoimmunity and Inflammation Link to Cardiovascular Disease Risk in Rheumatoid Arthritis. *Rheumatol Ther.* 2020; 7:19–33.

35. Khanna S, Jaiswal Sagar K, Gupta B. Managing Rheumatoid Arthritis with Dietary Interventions. *Front Nutr.* 2017[citado 25/08/2019];4:52. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5682732/pdf/fnut-04-00052.pdf>

36. Mulhearn B, Barton A, Viatte S. Using the Immunophenotype to Predict Response to Biologic Drugs in Rheumatoid Arthritis. *J Pers Med.* 2019[citado 28/09/2020];9(4):46. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6963853/pdf/jpm-09-00046.pdf>

37. Camacho Castillo KP, Martínez Verdezoto TP, Urbina Aucancela KD, Urbina Aucancela CY,

Callay Vimos JJ. Actualidades médicas en Reumatología y su aplicación en América Latina: tratamiento de artritis reumáticas inflamatorias. CCM.2020 [citado 25/05/2020];24(1).Disponible en: <http://www.revcoemed.sld.cu/index.php/cocmed/article/view/3386>

38. Humphreys J, Hyrich K, Symmons D. What is the impact of biologic therapies on common comorbidities in patients with rheumatoid arthritis? *Arthritis Res Ther*.2016[citado 06/05/2019]; 18(1):282. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5134078/pdf/13075_2016_Article_1176.pdf

39. Błyszczuk P, Szekanecz Z. Pathogenesis of ischaemic and non-ischaemic heart diseases in rheumatoid arthritis. *RMD Open*. 2020[citado 28/07/2020];6(1):001032. Disponible en: 10.1136/rmdopen-2019-001032. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7046979/pdf/rmdopen-2019-001032.pdf>

40. Kitas GD, Nightingale P, Armitage J, Sattar N, Belch JJF, Symmons DPM, *et al*. A Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled Trial of Atorvastatin for the Primary Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2019[citado 06/05/2020];71(9): 1437–1449. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6771601/pdf/ART-71-1437.pdf>

41. Singh JA, Hossain A, Tanjong Ghogomu E, Mudano AS, Maxwell LJ, Buchbinder R, *et al*. Biologics or tofacitinib for people with rheumatoid arthritis unsuccessfully treated with biologics: a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017[citado 15/05/2019];3(3). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6472522/pdf/CD012591.pdf>

42. Biggioggero M, Becciolini A, Crotti C, Agape E, Favalli EG. Upadacitinib and filgotinib: the role of JAK1 selective inhibition in the treatment of rheumatoid arthritis. *Drugs in Context*.2019[citado 25/11/0219]; 8: 212595. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6821397/pdf/dic-8-212595.pdf>

Conflicto de intereses

Los autores no refieren conflicto de intereses.

Financiamiento

Los autores no recibieron ningún financiamiento.



Esta obra está bajo una [licencia de Creative Commons Reconocimiento-No Comercial 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).