

Factor reumatoide con marcadores de riesgo aterogénico en pacientes con artritis reumatoide

Rheumatoid factor with atherogenic risk markers in rheumatoid arthritis patients

Dr. Ulises Mendoza Coussette,^I Lic. María Eugenia Alonso Biosca^{II}

^I Hospital "Comandante Faustino Pérez Hernández". Matanzas, Cuba.

^{II} Facultad de Biología. Universidad de La Habana. La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: el factor reumatoide ha sido el autoanticuerpo más asociado a la artritis reumatoide. A pesar de los avances logrados en el conocimiento de su patogenia, el análisis de la relación entre este anticuerpo y marcadores de riesgo coronario no ha sido agotado en esta enfermedad.

Objetivos: evaluar la asociación del factor reumatoide con los marcadores de riesgo coronario lipoproteína (a), índices apolipoproteína B/apolipoproteína A1, LDL/HDL colesterol, Apolipoproteína B/LDL colesterol e índice aterogénico; así como el valor predictivo de dicho anticuerpo sobre estos marcadores.

Métodos: se realizó un estudio observacional analítico y transversal en una muestra de pacientes portadores de artritis reumatoide y controles, aparente sanos, de la provincia de Matanzas, en el período junio/2011 a marzo/2014. El programa estadístico SPSS fue empleado para el análisis de los resultados.

Resultados: el factor reumatoide mostró asociación con los índices aterogénico, LDL/HDL colesterol y Apolipoproteína B/LDL colesterol; utilidad para estimar los dos primeros, y valor predictivo sobre el índice aterogénico independiente de los marcadores de actividad de la enfermedad: proteína c reactiva, C3 complemento, C4 complemento, y DAS28 en pacientes con la variedad seropositiva para éste autoanticuerpo [r de Pearson = 0,632; 0,345; (-) 0,359; R2= 0,406; 0,119 (p < 0,05), al respecto].

Conclusiones: la presente investigación demostró relación, valor predictivo, y posible estratificación del riesgo coronario indirecto, a partir del título sérico de factor reumatoide IgM en pacientes con artritis reumatoide seropositiva; y motiva a profundizar el estudio de igual problema científico con autoanticuerpos asociados a enfermedades autoinmunes relacionadas con elevada morbimortalidad cardiovascular.

Palabras clave: factor reumatoide, artritis reumatoide, riesgo coronario.

ABSTRACT

Introduction: rheumatoid factor is the autoantibody most commonly associated with rheumatoid arthritis. Despite the considerable progress achieved in the study of its pathogenesis, further analysis is required of the relationship between this antibody and coronary risk markers.

Objectives: evaluate the association between rheumatoid factor and the coronary risk markers lipoprotein(a), apolipoprotein B / apolipoprotein A1, LDL / HDL cholesterol, apolipoprotein B / LDL cholesterol, and atherogenic index, as well as the predictive value of this antibody with respect to such markers.

Methods: an observational cross-sectional analytical study was conducted of a sample of patients with rheumatoid arthritis and apparently healthy controls from the province of Matanzas from June 2011 to March 2014. Results were analyzed with the statistical software SPSS.

Results: rheumatoid factor showed an association with atherogenic indices, LDL / HDL cholesterol and apolipoprotein B / LDL cholesterol, as well as usefulness to estimate the first two and predictive value for the atherogenic index irrespective of markers of disease activity: C-reactive protein, C3 complement, C4 complement and DAS28 in patients seropositive for this autoantibody [Pearson $r = 0.632$; 0.345 ; (-) 0.359 ; $R^2 = 0.406$; 0.119 ($p < 0.05$), respectively].

Conclusions: the study showed the relationship, predictive value and possible indirect stratification of coronary risk based on the serum levels of rheumatoid factor IgM in patients with seropositive rheumatoid arthritis. Further examination should be conducted of this scientific problem in reference to autoantibodies associated with autoimmune diseases of high cardiovascular morbidity and mortality.

Key words: rheumatoid factor, rheumatoid arthritis, coronary risk.

INTRODUCCIÓN

La determinación de factor reumatoide (FR) en suero humano ha sido el ensayo serológico más usado para confirmar el diagnóstico de Artritis Reumatoide (AR) desde su descubrimiento por *Rose-Waaler*, en 1940. La AR es una enfermedad autoinmune crónica acompañada de discapacidad progresiva, complicaciones sistémicas, muerte temprana, elevado costo socioeconómico,^{1,2} afecta del 1 al 3 % de la población mundial,² y es la enfermedad más asociada con la positividad y títulos elevados de FR.³ A pesar de los esquemas terapéuticos actuales, la prevalencia e incidencia de eventos cardiovasculares agudos, secundarios a la aterosclerosis, entre los pacientes con AR continúa siendo mayor a la de la población no afectada,¹ y constituyen la

principal causa de mortalidad en los mismos.⁴ A favor del vínculo entre la AR y la aterosclerosis se ha reportado la existencia de una dislipidemia proaterogénica en la AR; aún en la etapa preclínica de la enfermedad.^{1,5} Por esta razón, la estimación del riesgo aterogénico en estos pacientes se mantiene como necesidad para su mejor atención médica.

La AR seropositiva para el FR presenta en lo general un curso más severo.⁶ A pesar de no estar del todo esclarecido el papel del FR en la AR, ni agotado el estudio de su posible relación con las alteraciones lipoproteicas que subyacen la aterosclerosis en la AR. Los antecedentes registrados entorno a eventos proaterogénicos más frecuentes en la AR seropositiva para FR⁷ motivaron al planteamiento de la siguiente hipótesis: en los pacientes con AR, el nivel sérico de factor reumatoide puede asociarse con marcadores de riesgo coronario dado el vínculo entre respuesta autoinmune y aterosclerosis en esta enfermedad.

Se realizó el presente estudio con los objetivos de evaluar la asociación del factor reumatoide con marcadores de riesgo coronario y actividad de la enfermedad en la artritis reumatoide; así como la capacidad predictiva del factor reumatoide sobre marcadores de riesgo coronario en pacientes con artritis reumatoide.

MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional-analítico y transversal. La muestra estudiada estuvo constituida por pacientes portadores de AR, acorde a los criterios diagnósticos del Colegio Americano de Reumatología (ACR), 1987, atendidos en el servicio de Reumatología del Hospital Faustino Pérez, de la ciudad de Matanzas y donantes de sangre atendidos en el banco de sangre provincial de Matanzas; los cuales pudieron ser entrevistados y cumplieron con los criterios de inclusión en el período comprendido desde junio/2011 hasta marzo/2014.

Se incluyeron los pacientes que presentaban: estado, o fase de actividad clínica de la enfermedad; edad comprendida entre 18 y 65 años; libre de tratamiento farmacológico antireumatoideo por un período mínimo de 3 meses (en aquellos que no se encontraban en el debut de la enfermedad) y consentimiento informado por escrito luego de información apropiada sobre el estudio. En el caso del grupo control se consideró: edad comprendida entre 18 y 65 años y consentimiento informado por escrito luego de información apropiada sobre en el estudio. Fueron excluidos del estudio los individuos que cumpliendo los criterios de inclusión presentaban: proceso inflamatorio local, o sistémico, no debido a actividad de la artritis reumatoide, inmunización artificial activa en curso del último mes previo a la posible inclusión en el estudio, obesidad central, diagnóstico de otras enfermedades autoinmunes, tratamiento con estatinas, u otro fármaco hipolipemiante, embarazo, diabetes Mellitus, hipotiroidismo, enfermedad renal diagnosticada.

Se empleó suero obtenido mediante protocolo convencional, luego de 12 horas de ayuno, para la determinación de las variables cuantitativas continuas. El FR IgM, proteína C reactiva, PCR, C3 y C4 complemento; así como lipoproteína(a), Lp(a), Apolipoproteína B y A1, fueron determinadas por método inmunoturbidimétrico cuantitativo. En el caso de las variables colesterol total, triglicéridos, HDL y LDL colesterol se empleó método enzímocolorimétrico. Todas las determinaciones de estas variables se realizaron en el analizador automático HITACHI-902. La velocidad de sedimentación globular, incluida en la determinación del puntaje de actividad de la enfermedad con 28 articulaciones (DAS-28), se determinó por método convencional de Westergren a partir de sangre total anticuagulada.

El índice aterogénico, IA, fue determinado mediante la expresión:

$$\text{noHDL colesterol} \cdot \text{ApoB} / \text{HDL colesterol} \cdot \text{ApoA1}.^8$$

Todos los términos de la ecuación anterior fueron expresados en mg/dl. Los índices ApoB/ApoA1, ApoB/LDL colesterol fueron determinados mediante el cociente de los términos en ellos implicados expresados en unidades de mg/dl.

Para la comparación de variables continuas entre grupos, fueron empleadas prueba t de *Student*, o *Mann Whitney*, según distribución normal, o no de la variable, al respecto. La prueba de *Kolmogorow-Smirnov* fue empleada para verificar la normalidad. El análisis de asociación bivariada se acometió mediante test de correlación de *Pearson*. La predicción de los marcadores de riesgo coronario a partir del factor reumatoide, y restantes variables de actividad de la enfermedad reumatoidea, fue analizada mediante regresión lineal, simple y múltiple, respectivamente. Se empleó el programa estadístico SPSS, versión 18.0, para el procesamiento estadístico. Se consideró significativo una probabilidad (p) ≤ 0,05 en todas las pruebas de hipótesis estadística efectuadas. Se emplearon tablas y gráficos como medios auxiliares para mostrar los resultados.

RESULTADOS

En la [tabla 1](#) se ejemplifica las características demográficas de la muestra estudiada. Se evidenció diferencia en cuanto a los marcadores bioquímicos de respuesta inflamatoria y riesgo coronario evaluados entre pacientes y controles, a favor de los primeros, excepto para el c4 complemento ([tabla 2](#)).

Tabla 1. Características demográficas de la muestra estudiada

Grupo (n) [EP*(Rango)]	Sexo		FR > 20 U/mL	% del grupo (Pacientes o Controles)	Total
Pacientes (77) [52(24-65)]	31	7	sí	49	38
	31	8	no	51	39
Controles (93) [39(19-63)]	44	-	no	47	44
	-	49	no	53	49
Total	106	64	-	-	170

*EP: Edad promedio.

El factor reumatoide sólo mostró asociación con marcadores de riesgo coronario y de respuesta inflamatoria en el subgrupo de pacientes con factor reumatoide elevado ([tabla 3](#)).

La lipoproteína(a) y el índice aterogénico fueron los marcadores de riesgo coronario que lograron ser predichos aceptables, a partir del conjunto de variables de actividad de la enfermedad en los pacientes estudiados ([tabla 4](#)).

El factor reumatoide (en subgrupo de pacientes con nivel elevado de este autoanticuerpo), la proteína c reactiva, y el C4 complemento fueron los predictores relevantes en la estimación de marcadores de riesgo coronario ([tabla 5](#)).

Tabla 2. Marcadores bioquímicos de respuesta inflamatoria y riesgo coronario evaluados en pacientes y controles

Variable	Grupo		p asociada	
	Controles n = 93	Pacientes n = 77	T de Student	Mann Whitney
	Media (DS)	Media (DS)		
FR ^a (U/mL)	12,65 (11,34)	71,78 (150,99)	-	0,008**
PCR ^a (mg/L)	2,91 (4,04)	16,44 (23,76)	-	0,000**
C3 ^a (Gr/L)	1,37 (0,46)	1,20 (0,34)	0,007**	-
C4 ^a (Gr/L)	0,31 (0,09)	0,31 (0,12)	0,745	-
Lp(a) ^a (mg/dl)	21,48 (18,92)	31,23 (30,07)	-	0,048*
ApoB ^a /ApoA1 ^a	0,54 (0,29)	0,72 (0,25)	0,000**	-
LDLc ^b /HDLc ^b	2,49 (1,11)	6,39 (20,39)	-	0,018*
ApoB/LDLc	0,90 (0,23)	0,78 (0,22)	0,000**	-
IA	1,85 (1,37)	6,06 (20,34)	-	0,000**

Valores de referencia según método empleado: FR: 0 - 20; PCR: 0 - 6; C3: 0,75 - 1,35; C4: 0,09 - 0,36; Lp(a): 0 - 30; ApoB/ApoA1: 0,48 - 0,78; LDL/HDLc: ≤ 3; ApoB/LDLc: 0,4 - 1,06; IA: 1,77 - 3,22.

(*) Significativo al 95 % de confianza

(**) Significativo al 99% de confianza

Tabla 3. Asociaciones del factor reumatoide en los pacientes, según nivel normal o elevado del mismo

Variable Correlacionada con el FR	Pacientes			
	FR > 20 U/mL (n = 38)		FR hasta 20 U/mL (n = 39)	
	r de Pearson	p	r de Pearson	p
Lp(a)	0,215	0,196	0,229	0,161
ApoB/ApoA1	(--) 0,171	0,305	0,068	0,681
LDLc/HDLc	0,345	0,034*	(--) 0,119	0,469
ApoB/LDLc	(--) 0,359	0,027*	(--) 0,068	0,679
IA	0,637	0,000**	(--) 0,115	0,486
PCR	0,166	0,318	0,181	0,271
C3 complemento	(--) 0,070	0,675	0,157	0,339
C4 complemento	0,345	0,034*	0,238	0,144
DAS-28	0,217	0,190	(--) 0,048	0,793

Tabla 4. Predicción de marcadores de riesgo coronario a partir del conjunto de variables de actividad de la enfermedad en los pacientes estudiados

Marcador de riesgo coronario	Predictores FR, PCR, C3, C4, y DAS28			
	Total de pacientes		Pacientes FR > 20 U/mL	
	R ² múltiple	p	R ² múltiple	p
Lp(a)	0,195	0,014*	0,280	0,051*
ApoB/ApoA1	0,095	0,259	0,139	0,413
LDL/HDLc	0,088	0,304	0,166	0,299
ApoB/LDLc	0,068	0,468	0,196	0,200
IA	0,076	0,391	0,503	0,000**

(*) Significativo al 95 % de confianza.

(**) Significativo al 99% de confianza.

Tabla 5. Predictores relevantes en la estimación de marcadores de riesgo coronario

Marcador de riesgo	predictor	Coefficiente del predictor (β)	t	p
IA	FR ^b	0,012	4,407	0,008**
Lp(a)	C4 ^a	150,72	3,060	0,004**
	C4 ^b	91,184	2,741	0,005**
	PCR ^a	0,499	2,005	0,049*

(a) en modelo de regresión múltiple para el total de pacientes y (b) en modelo de regresión múltiple para los pacientes con factor reumatoide elevado.

(*) Significativo al 95 % de confianza.

(**) Significativo al 99 % de confianza.

DISCUSIÓN

El presente estudio constituye el primer acercamiento al análisis de la asociación entre el factor reumatoide, que emplea como marcador de autoinmunidad, e indicadores más sensibles de riesgo coronario relacionados con el metabolismo lipoproteico en pacientes con Artritis Reumatoide de la provincia Matanzas. Esto presenta gran impacto, si se tiene en cuenta la necesidad de estudiar distintas poblaciones dado el comportamiento variable de la AR, y de la prevalencia de complicaciones cardiovasculares en éstas, debido a diferencias genéticas y ambientales. La representación equilibrada de ambos sexos en el grupo control, y variedades serológicas en los pacientes, permitió una caracterización del problema en estudio más cercana a la realidad; prevaleció el sexo femenino entre los pacientes. Este hallazgo concuerda con lo reportado tanto a nivel nacional⁹ como internacional.¹⁰

El hallazgo de un predominio de pacientes con AR de reciente comienzo (menos de 2 años desde el comienzo de la artritis,¹¹) en episodio de debut, sin hábitos tóxicos, ni antecedentes familiares de enfermedad reumatoidea referidos: 65 %, 86 % y 65 %, al respecto, (resultado no mostrado), junto a la actividad inflamatoria exacerbada, avalado por elevados niveles promedios de los marcadores de actividad de la enfermedad PCR, DAS-28 (5,19; > 2,6), y un perfil lipoproteico proaterogénico en relación al grupo control, confirma la importancia de la AR como factor de riesgo cardiovascular independiente,¹²⁻¹³ y por tanto, la necesidad de un pesquaje temprano de las alteraciones lipídicas asociadas a ésta, durante la evaluación inicial del paciente, recomendado por algunos autores.¹⁴

La detección, sólo en pacientes con FR elevado, de asociación entre el título de este autoanticuerpo y varios de los marcadores de riesgo coronario analizados en la [tabla 3](#), junto a otras asociaciones entre estos últimos y variables de actividad de la AR en los pacientes [C4 complemento/Lp(a), PCR/ApoB/LDL colesterol, y DAS-28/IA: r de Pearson = 0,318 (p=0,005); 0,307(p=0,007); 0,241(p=0,044), en orden; resultado no mostrado], constituye el principal resultado de estudio. Estos efectos apoyan la existencia de diferentes formas de AR con distintos mecanismos patogénicos, mayor asociación epidemiológica de la AR seropositiva con la enfermedad cardiovascular relacionada a la aterosclerosis, y el valor pronóstico del FR en esta enfermedad, reportado en la literatura.¹⁵

Los resultados encontrados en la presente investigación sugieren asociación del FR con diferentes aspectos del metabolismo lipoproteico relacionados con la disfunción endotelial proaterogénica, desde etapas tempranas de la artritis reumatoide: predominio de lipoproteínas aterogénicas y/o mayor contenido de colesterol en las LDL (expresado en su asociación directa con los índices aterogénico, LDL/HDL colesterol e inversa con el ApoB/LDL colesterol). Esta última asociación sugiere aumento del tamaño de partículas de LDL ante un incremento de los niveles de FR.

El predominio de LDL modificadas; por ejemplo oxidadas, favorecido en un contexto inflamatorio crónico como la AR con repercusión sobre el árbol vascular y las lipoproteínas, podría generar epítopes inmunogénicos en la superficie de éstas que, al estar cubiertas por IgG anti-LDL oxidadas (LDL más grandes) promoverían la producción de FRs. Esta hipótesis merita estudio adicional. A pesar de no encontrarse otro reporte de asociación entre el FR y los índices aterogénicos aquí analizados en la literatura revisada, ha sido reportado asociación directa del autoanticuerpo anti vimentina citrulinada modificada (anti-CMV) y el cociente LDL/HDL colesterol,⁴ se confirma de conjunto con lo aquí reportado, la asociación de los autoanticuerpos con el riesgo coronario en la AR.

La posibilidad de estimar adecuado el valor de marcadores de riesgo coronario a partir del nivel sérico de factor reumatoide IgM, ([Fig. 1](#) y [2](#)), permitiría estratificar el riesgo indirecto a partir del FR, un marcador más específico de la AR, y realizar un tratamiento individual en fase temprana de la enfermedad con la variedad serológica histórica más severa: AR seropositiva.

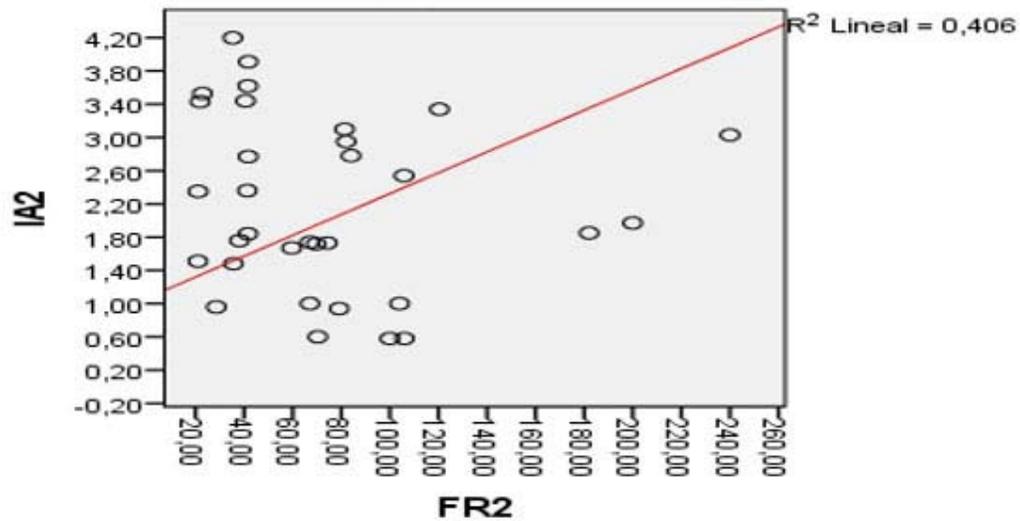


Fig. 1. Diagrama de dispersión del Índice aterogénico en función del FR en pacientes con el FR elevado. Ecuación de regresión: $IA = 0,013 * FR (U/mL) + 1,071$. $R^2 = 0,406$; $F=24,585$ ($p=0,000$); Pendiente = 0,013; $t=4,958$ ($p=0,000$). Intercepto = 1,071; $t=1,790$ ($p=0,082$).

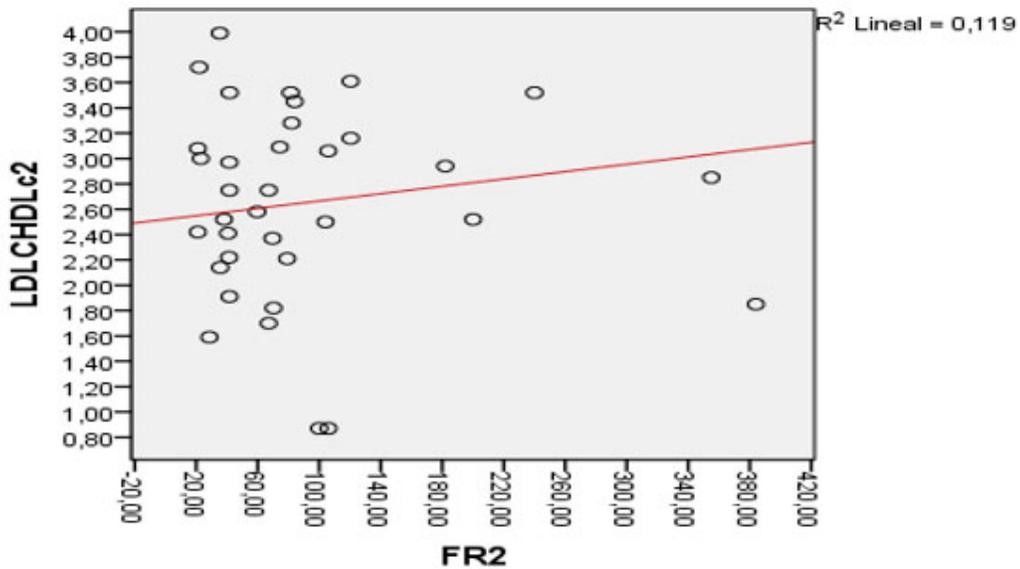


Fig. 2. Diagrama de dispersión del índice LDL/HDL colesterol en función del FR en los pacientes con el FR elevado. Ecuación de regresión: $LDL/HDLc = 0,001 * FR (U/mL) + 2,52$. $R^2 = 0,119$; $F = 4,849$ ($P=0,034$); Pendiente = 0,001; $t=2,202$ ($p=0,034$). Intercepto=2,52; $t=16,185$ ($p=0,000$).

El carácter complejo de la patogenia de la AR,¹⁶ participación de varios mecanismos y mediadores influyendo en el metabolismo lipoproteico, pudiera explicar la mejora en el ajuste logrado en los modelos de regresión múltiple sobre la Lp(a), factor de riesgo aterotrombótico, y el IA. De nuevo, los pacientes con AR seropositiva para el FR serían los más beneficiados con la predicción. La asociación reportada entre la Lp(a) y reactantes de fase aguda en la AR y otras enfermedades autoinmunes¹⁷ apoya la hipótesis anterior, y explicaría el carácter relevante logrado por los predictores PCR y C4 complemento sobre su estimación.

Por otro lado, la fortaleza de la asociación entre el FR y el IA en los pacientes con FR elevado (r de Pearson $> 0,5$; tabla 3) podría explicar el carácter del FR como predictor independiente del resto de los predictores sobre este marcador aterogénico en el análisis de regresión múltiple.

A pesar de las ventajas aquí reportadas para la estratificación del riesgo coronario a partir del nivel sérico de FR IgM, algunas de sus asociaciones con las restantes variables analizadas resultaron débiles, r de Pearson $< 0,5$ o no significativas. De nuevo, el carácter multifactorial de la patogenia de la AR, sumado al hecho de que las variaciones en los diferentes parámetros del metabolismo lipoproteico estudiados pudieran estar influenciados por factores diferentes a los eventos de los cuales son indicadores el FR y demás variables de actividad de la AR analizadas, podría explicar este hallazgo. Las evidencias aquí presentadas motivan al análisis de la asociación del FR con otros marcadores de actividad inflamatoria de la placa ateromatosa y equilibrio trombotic-fibrinolisis; así como de la asociación de los autoanticuerpos más recientemente relacionados a la AR anti proteína cíclica citrulinada, anti-CCP, y los índices aterogénicos aquí analizados.

Los resultados del presente estudio demostraron la asociación del título sérico de factor reumatoide IgM con el riesgo coronario dependiente del metabolismo lipoproteico en pacientes con artritis reumatoide seropositiva para este anticuerpo; el valor predictivo del título sérico de factor reumatoide IgM sobre el riesgo coronario en la artritis reumatoide seropositiva; la utilidad de la determinación de factor reumatoide para estratificar indirectamente el riesgo coronario en pacientes con artritis reumatoide seropositiva; la implicación de diferentes mediadores en la relación respuesta autoinmune-riesgo coronario según variedad serológica de artritis reumatoide.

AGRADECIMIENTOS

A los doctores en Medicina *José Antonio Rodríguez, Osmany Martínez González, Marlivia Almendarí Días e Iván Rivera Barrios*, por facilitarnos el acceso a los pacientes estudiados. También a Lic. *Juan Carlos Polo Vega* por su colaboración en el asesoramiento estadístico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1- McInnes IB, Schett G. The Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. The New England Journal of Medicine. 2011;365:2205-19.

- 2- Prada DM, Rosabal NM, Molinero C, Gómez JA, Hernández IM, López AM, et al. Artritis Reumatoide: Beneficios clínicos observados en pacientes tratados con anticuerpo monoclonal Itulizumab (T1H MAB), 2 años después de recibir tratamiento. *Revista Cubana de Reumatología*. 2011; 13(17-18):5-13.
- 3- Kitas GD, Erb N. Tackling ischaemic heart disease in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2003;42:607-13.
- 4- Cavagna L, Boffini N, Cagnotto G, Inverardi F, Grosso V, Caporali R. Atherosclerosis and Rheumatoid Arthritis: More than a Simple Association. *Mediators of Inflammation*. 2012 [citado 10 Jun 2014]. Disponible en: <http://scholar.google.com/cu/scholar?hl=es&q=Atherosclerosis+and+rheumatoid+arthritis%3A+More+than+a+simple+Association&btnG=&lr>
- 5- Södergren A, Karp K, Boman K, Eriksson C, Lundström E, Smedby T, et al. Atherosclerosis in early rheumatoid arthritis: very early endothelial activation and rapid progression of intima media thickness. *Arthritis Research & Therapy*. 2010;12:R158.
- 6- Soltész P, Kerekes G, Dér H, Szűcs G, Szántó S, Kiss E, et al. Comparative assessment of vascular function in autoimmune rheumatic diseases. Considerations of prevention and treatment. *Autoimmunity Reviews*. 2011;doi:10.1016/j.autrev.2011.01.004.
- 7- Sarmiento JC, Amaya J, Espinosa JS, Herrera C, Anaya JM, Rojas A, et al. Cardiovascular Disease in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Literature Review in Latin America. *Arthritis*. 2012 [citado 10 Jun 2014]. Disponible en: http://scholar.google.com/cu/scholar?q=cardiovascular+Disease+in+Rheumatoid+Arthritis%3A+A+Systematic+Literature+Review+in+Latin+America&btnG=&hl=es&as_sdt=0%2C5
- 8- Wallach J. Enfermedades cardiovasculares. En: Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas, editor. Interpretación clínica de las pruebas de laboratorio. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2006. p. 141-67.
- 9- Prada DM, Santana I, Molinero C, Gómez JA, Milera JM, Hernández MV, et al. Caracterización clínico-epidemiológica y tratamiento precoz en la Artritis Reumatoide temprana. *Revista cubana de Reumatología*. 2012 [citado 10 Jun 2014];14(21). Disponible en: <http://www.revreumatologia.sld.cu/index.php/reumatologia/article/view/219>
- 10- Loza E, Calvo J, Del Canto F, Alarcón GS. Enfermedades autoinmunes. En: Artritis Reumatoide. Barcelona: Masson. 2006. p. 369-99.
- 11- Ráček V, Němec P. Rheumatoid Arthritis – an independent risk factor for cardiovascular disease. *Vnitř Lek*. 2012;58(11):834-8.
- 12- Gkaliagkousi E, Gavriilaki E, Doumas M, Pektidis K, Aslanidis S, Stella D, et al. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: pathogenesis, diagnosis, and management. *Journal Clinical Rheumatology*. 2012;18(8):422-30.
- 13- Bartels Ch, Kind A, Everett Ch, Mell M, McBride P, Smith M, et al. Low frequency of primary lipid screening among medicare patients with Rheumatoid Arthritis. *ARTHRITIS & RHEUMATISM*. 2011;63(5):1221-30.

14- Pieper J, Herrath J, Raghavan S, Muhammad K, Van R, Malmströ-Pieper J, et.al. CTLA4-Ig (abatacept) therapy modulates Tcell effector functions in autoantibody-positive rheumatoid arthritis patients. BCM Immunology. 2013;14:34-43.

15- Montecucco F, Mach F. Common inflammatory mediators orchestrate pathophysiological processes in rheumatoid arthritis and atherosclerosis. Rheumatology. 2009;48:11-22.

16- Missala I, Kassner U, Steinhagen E. A Systematic Literature Review of the Association of Lipoprotein(a) and Autoimmune Diseases and Atherosclerosis. Int J Rheumatol. 2012 [citado 10 Jun 2014]. Disponible en: http://scholar.google.com/cu/scholar?q=A+Systematic+Literature+Review+of+the+Association+of+Lipoprotein%28a%29+and+Autoimmune+Diseases+and+Atherosclerosis&btnG=&hl=es&as_sdt=0%2C5

17- Mendoza U, Rodríguez JA, Alonso MA. Marcadores de respuesta inflamatoria y riesgo coronario en pacientes con Artritis Reumatoide. Revista cubana de investigaciones biomédicas [Seriada en línea]. 2013 [citado 10 jun 2014];32(3). Disponible en URL: http://bvs.sld.cu/revistas/ibi/vol32_3_13/ibi09313.htm

Recibido: 10 de diciembre de 2014.

Aprobado: 5 de enero de 2015.

Ulises Mendoza Coussette. Hospital "Comandante Faustino Pérez Hernández". Matanzas, Cuba.

Correo electrónico: umendoza.mtz@infomed.sld.cu