

Revista Cubana de *Reumatología*

Órgano oficial de la Sociedad Cubana de Reumatología y el Grupo Nacional de Reumatología
Volumen XVII, Número 1; 2015 ISSN: 1817-5996

www.revreumatologia.sld.cu



ARTÍCULO ORIGINAL DE INVESTIGACIÓN

Riesgo aterogénico en pacientes con artritis reumatoide. Clasificación a partir de variables de respuesta inmunoinflamatoria

Atherogenic risk in rheumatoid arthritis patients. Classification beginning with immunoinflammatory response variables

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

^I MSc. Especialista de 1er Grado en Bioquímica Clínica. Hospital Docente Clínico Quirúrgico Comandante Faustino Pérez Hernández. Universidad de Ciencias Médicas de Matanzas. Matanzas, Cuba

^{II} Dra. C. Licenciada en Biología. Facultad de Biología. Universidad de La Habana. La Habana, Cuba

RESUMEN

La clasificación temprana del riesgo coronario en pacientes con artritis reumatoide es una necesidad latente durante el abordaje de los mismos. Para evaluar la capacidad discriminante entre categorías de riesgo coronario de las variables factor reumatoide, proteína C reactiva, C3 complemento, C4 complemento, y puntaje de actividad de la enfermedad con 28 articulaciones, se realizó un estudio observacional analítico transversal en una muestra de pacientes con artritis reumatoide de la provincia Matanzas. Las categorías de riesgo coronario fueron definidas como menor y mayor, según valores en rango de referencia, o no, de lipoproteína A y los cocientes Apolipoproteína B/Apolipoproteína A1, LDL/HDL colesterol, Apolipoproteína B/LDL colesterol e índice aterogénico, respectivamente. Se empleó el programa estadístico SPSS, versión 18.0, para el análisis discriminante. Las variables puntaje de actividad de la enfermedad con 28 articulaciones, C3 complemento y proteína C reactiva definieron las funciones discriminantes entre las categorías de riesgo coronario acorde a los índices LDL/HDL colesterol, Apolipoproteína B/Apolipoproteína A1 y Apolipoproteína B/LDL colesterol, respectivamente [$F > 3.84$; Lambda de Wilks, $p < 0.05$]. En todos los casos la función discriminante mostró más de 50 % de clasificación correcta global de los pacientes analizados. Puntos de corte en 5,75; 7.35 mg/L; y 1.13 Gr/L para el puntaje de actividad de la enfermedad, proteína C reactiva, y C3 complemento, respectivamente, mostraron capacidad discriminante adecuada [área bajo la curva mayor de 0.5 ($p \leq 0.05$); razón de verosimilitud positiva ≥ 1.5]. Los resultados mostraron posibilidad de estratificar el riesgo coronario relacionado con el metabolismo

lipoproteico directamente a partir del DAS28, proteína C reactiva, y C3 complemento en pacientes con artritis reumatoide temprana.

Palabras Clave: artritis reumatoide, riesgo coronario, índice aterogénico, factor reumatoide

ABSTRACT

The early coronary risk's classification in rheumatoid arthritis patients is a necessity during approach them, yet. To evaluate the discriminatory capacity between coronary risk's categories of the rheumatoid factor, c reactive protein, complement C3, complement C4 and 28 joint count Disease Activity Score variables carried out an observational analytic cross sectional study in a Matanzas rheumatoid arthritis patients group. The coronary risk's categories was defined as minor and major according lipoprotein(a), apolipoprotein B/ apolipoprotein A1, LDL/HDL cholesterol, apolipoprotein B/LDL cholesterol and atherogenic ratio's values within or without of reference rank, respectively. The 18.0 version statistic software SPSS was used for discriminatory analysis. The DAS28, complement C3 and C reactive protein defined discriminatory functions between the coronary risk categories according to the LDL/HDL cholesterol, apolipoprotein B/ apolipoprotein A1 and apolipoprotein B/LDL cholesterol, respectively [$F > 3.84$; Wilks's Lambda, $p < 0.05$]. In every set the discriminatory function showed more than 50 % of global right classification of patients analyzed. Cut off in 5,75; 7.35 mg/L, and 1.13 Gr/L for 28 joint count Disease Activity Score, C reactive protein, and complement C3, respectively, showed suitable discriminatory capacity [area under curve > 0.5 ($p < 0.05$); positive probable ratio ≥ 1.5]. The results showed possibility of stratifying directly coronary risk linked lipoprotein metabolism beginning with DAS28, C reactive protein, and complement C3 in rheumatoid arthritis patients.

Keywords: Rheumatoid arthritis, coronary risk, atherogenic index, rheumatoid factor

INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide (AR), es considerada un factor de riesgo cardiovascular independiente.^{1,2} La naturaleza autoinmune e inflamatoria crónica de la misma con repercusión sistémica, debido a la liberación de mediadores solubles desde la sinovia articular dañada hacia sitios distantes como la pared arterial, constituye la base de la fisiopatología común expuesta para la artritis y aterosclerosis en esta enfermedad.³ Por otra parte, la heterogeneidad de su patogenia, ha derivado en el uso de diferentes marcadores de actividad de la enfermedad tanto para el diagnóstico como para la evolución y pronóstico de la misma.⁴⁻⁶ Destacan entre estos: los auto anticuerpos factor reumatoide (FR), y anti proteína cíclica citrulinada (anti-CCP); reactantes de fase aguda como la proteína C reactiva (PCR), componentes del sistema del complemento sérico; así como marcadores más específicos de la actividad de la AR como el puntaje de actividad de la enfermedad con 28 articulaciones, DAS28.

La clasificación correcta de la categoría de riesgo coronario en pacientes con AR persiste como problema en la práctica clínica asistencial al igual que el diagnóstico de AR en el contexto de una artritis indiferenciada de reciente comienzo. Dada la relación entre la actividad inmunoinflamatoria y marcadores de riesgo aterogénico en la AR,⁷ se postuló la siguiente hipótesis: en los pacientes con AR, los marcadores de respuesta

inmunoinflamatoria FR, PCR, C3 complemento, C4 complemento y DAS28, pueden ser útiles para distinguir entre categorías de riesgo coronario relacionadas con el metabolismo lipoproteico. Para comprobar la anterior hipótesis nos propusimos como objetivo evaluar la capacidad discriminante entre categorías de riesgo coronario relacionado con el metabolismo lipoproteico de las variables FR, PCR, C3 complemento, C4 complemento y DAS28 en pacientes con AR.

MÉTODOS

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

Se incluyeron pacientes que presentaron: estado, o fase de actividad clínica de la enfermedad; edad comprendida entre 18 y 65 años; libre de tratamiento fármacos inductores de remisión por un período mínimo de 3 meses para pacientes que no se encontraban en el debut de la enfermedad y

consentimiento informado por escrito luego de información apropiada sobre el estudio.

Fueron excluidos aquellos casos que cumpliendo los criterios de inclusión presentasen: proceso inflamatorio local, o sistémico no debido a actividad de la AR, 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 hipolipemiente; embarazo, diabetes mellitus, hipotiroidismo y enfermedad renal diagnosticada.

La investigación fue aprobada por el comité de ética de la investigación de la institución.

Se obtuvo muestra de sangre total anticoagulada para la determinación de la velocidad de sedimentación globular (VSG) incluida en el cálculo del DAS28 y suero para las restantes variables cuantitativas mediante protocolo convencional, luego de 12 horas de ayuno.

Las variables FR, PCR, C3 y C4 complemento, así como lipoproteína A, (LpA), apolipoproteína B (ApoB) y apolipoproteína A1 (ApoA1), fueron determinadas por método inmunoturbidimétrico cuantitativo.

En el caso de los variables: colesterol total, triglicéridos, HDL y LDL colesterol se empleó método enzimocolorimétrico. Todas las determinaciones de estas variables se realizaron en el analizador automático HITACHI-902. La VSG se determinó por método convencional de Westergren.

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

$$\text{no HDL colesterol} \times \text{ApoB} / \text{HDL colesterol} \times \text{ApoA1}^8$$

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.

El riesgo coronario fue considerado como variable dependiente cualitativa nominal dicotómica, según nivel de los marcadores de riesgo aterogénico (Lpa) y cocientes ApoB/ApoA1, LDL/HDL colesterol, ApoB/LDL colesterol e índice aterogénico de la siguiente manera:

Riesgo menor: En función de cada marcador de riesgo anteriormente citado si: nivel sérico de (Lpa) ≤ 30 mg/dl; índice ApoB/ApoA1 ≤ 0.64 ; índice LDL/HDL colesterol ≤ 3 ; índice ApoB/LDL colesterol ≤ 1 ; o IA ≤ 3.22 .

Riesgo mayor: En caso contrario. Los puntos de corte antes mencionados para los cocientes aterogénico fueron establecidos a partir de los valores de referencia establecidos para cada parámetro incluido en su determinación, según fabricante del juego de reactivo usado.

Se emplearon frecuencias y porcentajes para mostrar los resultados de las variables discretas.

Para la estimación de la función discriminante a partir de las variables independientes: FR, PCR, C3, C4 complemento, y DAS28, se empleó la técnica de análisis discriminante (método de inclusión por pasos).⁹

Para valorar la eficiencia clasificatoria de la función discriminante se tuvo en cuenta el por ciento global de clasificación correcta (mayor o menor de 50 %) que arrojó la matriz de clasificación;⁹ y para la elección del posible punto de corte de la variable independiente discriminante aquel que presentó la mayor sensibilidad junto a una especificidad mayor de 50 % y razón de verosimilitud positiva ≥ 1.5 en el análisis de la curva de característica de operatividad del receptor (curva COR).⁹

Se utilizó el programa estadístico SPSS, versión 18.0, para todas las pruebas de hipótesis realizadas, y se consideró significativo una $p \leq 0.05$. Se emplearon tablas y figuras para mostrar los resultados.

RESULTADOS

Tabla 1. Número de pacientes y por ciento correspondiente según categorías de riesgo coronario definidas en la muestra estudiada

Grupo	Número	Por ciento
Riesgo menor	37	48
Riesgo mayor	40	52
Total	77	100

Figura 1. Distribución de pacientes en las categorías de riesgo coronario según marcador aterogénico empleado

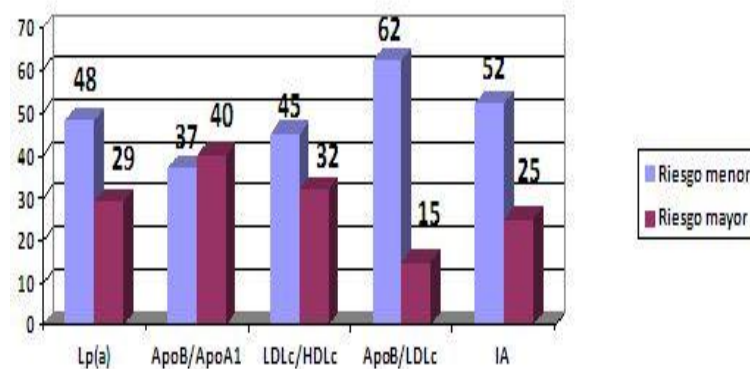


Tabla 2. Resumen de la estimación de funciones discriminantes en los pacientes estudiados

Marcador de RC(a)	Aspectos de la función discriminante estimada			
	VIS(b)	Lambda de Wilks	Chi Cuadrado	p asociada
Lp(a)	-	-	-	-
ApoB/ApoA1	C3	0.865	9.802	0.002**
LDLc/HDLc	DAS28	0.941	4.099	0.043*
ApoB/LDLc	PCR, C3	0.850	12.054	0.002**
IA	-	-	-	-

(a): RC = Riesgo Coronario

(b): VIS= Variable independiente seleccionada por el método de inclusión por pasos (F de cambio > 3.84).

(*): significativo al 95 % de confianza

(**): significativo al 99 % de confianza. Lambda de Wilks = estadígrafo que representa la porción de la variabilidad total no explicada por diferencias intergrupales. Chi cuadrado= valor transformado del Lambda de Wilks para la prueba de hipótesis aplicada al mismo.

Tabla 3. Relación de las variables independientes con la función discriminante correspondiente

Variable independiente	C.E(a)	C.B.C(b)	Centroide (c)	
			Riesgo menor	Riesgo mayor
PCR	1.003	0.701	(--) 0.204	0.844
C3 (d)	(--) 0.775	(--) 0.384		
DAS28 (e)	1.000	1.000	(--) 0.226	0.269
C3(f)	1.000	1.000	(--) 0.425	0.358

(a): C.E= Coeficiente estandarizado (b): C.B.C= Coeficiente bruto de correlación de la variable independiente con la función discriminante. (c): Centroide = valor promedio de la función discriminante para cada grupo entre los cuales se explora la distinción. (d): C3 complemento como variable independiente de la función discriminante para el RC según índice ApoB/LDL colesterol.

(e): DAS28 como variable independiente de la función discriminante para el RC según índice LDL/HDL colesterol. (f): C3 complemento como variable independiente de la función discriminante para el RC según índice ApoB/ApoA1.

Tabla 4. Eficiencia clasificatoria de la función discriminante entre categorías de riesgo coronario según índice ApoB/LDL colesterol

Variable Independiente	Grupo Original	Nivel de RC (n)	Pronóstico Correcto		
			n	%	% global
PCR		Menor (62)	60	96.8	83.1*
		Mayor (15)	4	26.7	
C3	Validación Cruzada (a)	Menor (62)	60	96.8	80.5*
		Mayor (15)	2	13.3	

(a): Validación cruzada = Método de clasificación de cada paciente con el empleo de función discriminante estimada sin considerar los valores de las variables independientes correspondientes a ese paciente (clasificación dejando uno afuera). *: por ciento de clasificación correcta mayor al 50 % esperado por azar.

Tabla 5. Eficiencia clasificatoria de la función discriminante entre categorías de riesgo coronario según índice ApoB/ApoA1.

Variable Independiente	Grupo Original	Nivel de RC (n)	Pronóstico Correcto		
			n	%	% global
C3		Menor (37)	20	54.1	59.7*
		Mayor (40)	26	65	
	Validación Cruzada	Menor (37)	20	54.1	59.7*
		Mayor (40)	26	65	

Tabla 6. Eficiencia clasificatoria de la función discriminante entre categorías de riesgo coronario según índice LDLc/HDLc.

Variable Independiente	Grupo Original	Nivel de RC (n)	Pronóstico Correcto		
			n	%	% global
DAS28		Menor (45)	34	75.6	66.2*
		Mayor (32)	17	53.1	
	Validación Cruzada	Menor (45)	34	75.6	66.2*
		Mayor (32)	17	53.1	

Figura 2. Discriminación entre categorías de riesgo coronario, según índice ApoB/ApoA1, a partir de C3 complemento en los pacientes estudiados (análisis de curva COR). El punto de corte elegido acorde a la mayor razón de verosimilitud positiva, RVP, fue 1.13 G/L. Sen. = sensibilidad, Esp. = especificidad, ABC = área bajo la curva, IC = intervalo de confianza

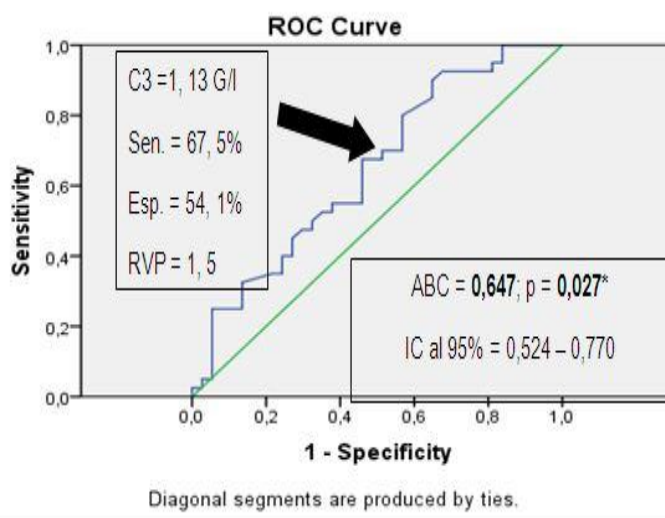
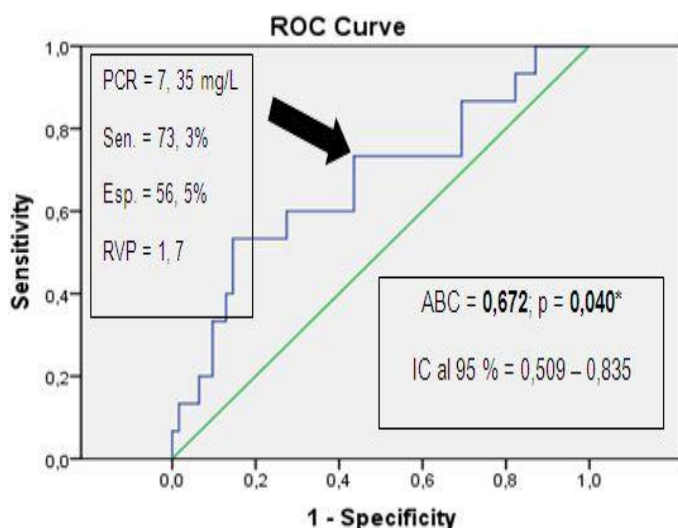


Figura 3. Discriminación entre categorías de riesgo coronario, según índice ApoB/LDL colesterol, a partir de PCR en los pacientes estudiados (análisis de curva ROC). El punto de corte elegido acorde a la mayor razón de verosimilitud positiva, RVP, fue 7.35 mg/L. Sen. = sensibilidad, Esp. = especificidad, ABC = área bajo la curva, IC = intervalo de confianza



DISCUSIÓN

Los resultados aquí reportados constituyeron una evidencia más de la asociación de la AR con el espectro del riesgo aterogénico (desde un nivel menor a un nivel mayor), dependiente del metabolismo lipoproteico. Los pacientes con riesgo mayor predominaron tanto en el grupo general de pacientes, [Tabla 1] como en los subgrupos por separado, según nivel normal o elevado de factor reumatoide, 79 y 87 %, respectivamente.

El índice ApoB/ApoA1, marcador del balance entre el número de lipoproteínas pro-aterogénicas (LDL, IDL y VLDL) y las HDL (lipoproteínas anti-aterogénicas) ha sido reportado como una herramienta más sensible del riesgo aterogénico con relación a otros marcadores del mismo tradicionalmente empleados: LDL colesterol, HDL colesterol y el cociente entre estos últimos, LDLc/HDLc.¹⁰ El mayor número de pacientes con riesgo mayor encontrado en el presente estudio según valor del índice ApoB/ApoA1 confirma este postulado. [Figura 1]

Por otra parte, la inclusión de una mayoría de pacientes en fase temprana de la AR, menos de 2 años desde el comienzo de la enfermedad,⁴ 50 pacientes (65 %), resultado no mostrado, podría explicar el predominio de pacientes con riesgo menor en la distribución según el resto de los marcadores aterogénicos analizados. [Figura 1]

El hallazgo de funciones discriminantes entre categorías de riesgo coronario a partir de variables relacionadas con la

respuesta inflamatoria en la AR (PCR, C3 complemento y DAS28), [Tabla 2] sumó valor a estas, como herramientas de estratificación directa del riesgo coronario dependiente del metabolismo lipoproteico, en este tipo de pacientes durante la etapa temprana de su enfermedad, período de mayor oportunidad terapéutica y control de complicaciones extraarticulares como la enfermedad coronaria. No se encontró en la literatura revisada antecedente alguno al respecto.

La respuesta inflamatoria relacionada a enfermedades autoinmunes, se acompaña de formación de inmunocomplejos, con activación secundaria de la cascada del sistema de complemento sérico, y liberación de citoquinas proinflamatorias, algunas de las cuales presentan acción a distancia como la interleuquina 6 (IL-6). Esta citoquina activa la producción hepática de reactantes de fase aguda, principalmente la PCR. Esto último, sumado al consumo de C3 complemento por la razón antes referida, explicaría la correlación positiva (PCR) y negativa (C3) de estas variables independientes con la función discriminante entre las categorías de riesgo coronario, según cociente ApoB/LDL colesterol, (coeficientes brutos de correlación). [Tabla 3]

La aparición de estrías grasas en la pared arterial, lesión inicial identificable de la aterosclerosis, no solo depende del predominio de LDL, indicado por elevación del índice ApoB/ApoA1, sino también del predominio de LDL pequeñas y densas, sugerido indirectamente por elevación del índice ApoB/LDL colesterol. La secreción, y activación, de enzimas lipolíticas a partir de células mononucleares activadas; ejemplo. Fosfolipasa A2 secretora (sPLA2), conlleva a la depleción del contenido lipídico de las LDL y a su transformación en partículas más pequeñas y densas.¹¹

Esta consideración, sumado a la sensibilidad y vínculo proporcional de la PCR con la respuesta inflamatoria aguda, podría explicar la contribución mayoritaria detectada para esta variable a la puntuación discriminante según índice ApoB/LDL colesterol (coeficientes estandarizados). [Tabla 3]

La relación directa entre la PCR y la magnitud de la respuesta inflamatoria, provoca una mayor puntuación discriminante para el paciente examinado, y por tanto, mayor probabilidad de ser asignado al grupo con riesgo aterogénico mayor. Semejante inferencia en relación a la puntuación discriminante, y asignación de categoría de riesgo coronario, se podría realizar ante la disminución del nivel sérico de C3 complemento relacionado con mayor consumo ante la producción de inmunocomplejos.

La mayor probabilidad de pertenecer al grupo de mayor riesgo ante un aumento de los valores de PCR y DAS28 apoya el

vínculo establecido entre la respuesta inflamatoria de la AR y el desarrollo de la aterosclerosis.

El pronóstico correcto de pacientes en cada categoría de riesgo, junto a un por ciento global de clasificación correcta mayor del esperado por azar, 50 %, motiva a confiar en la eficiencia clasificatoria de las funciones discriminantes estimadas. [Tablas 4-6]

A pesar de esto, la sensibilidad (capacidad de clasificar correctamente a los individuos con riesgo mayor) de la función discriminante entre las categorías de riesgo según índice ApoB/LDL colesterol resultó menor del 50 %. [Tabla 4] Este resultado podría ser explicado por el pequeño tamaño muestral en el subgrupo con riesgo mayor según este índice aterogénico, e invita al empleo conjunto de las tres variables independientes seleccionadas por el análisis discriminante para la estratificación del riesgo coronario, uso de panel de marcadores, dado la ausencia de exactitud diagnóstica total para la mayoría de los exámenes de medios diagnósticos.

Resulta meritorio señalar la similitud entre la eficiencia lograda por las funciones discriminantes frente al grupo original de pacientes y la obtenida por medio de la validación cruzada, [Tablas 4-6]. La validación cruzada permite obtener información sobre el desempeño de estas funciones discriminantes durante la clasificación de individuos pertenecientes al universo en estudio, de los cuales se desconoce su categoría de riesgo coronario real.

El desempeño diagnóstico de variables cuantitativas no se comporta igual en todo su rango de valores. Esto crea la necesidad de establecer valores punto de corte. La pertenencia del punto de corte para C3 complemento al rango de valores de referencia de la población sana (0.75-1.35 gr/L, según método empleado), [Figura 2] podría estar relacionado con la coexistencia de dos eventos patogénicos que afectan sus valores en sentido contrario durante la respuesta inflamatoria: la producción de reactantes de fase aguda (aumenta) y el consumo al activarse la cascada del complemento (disminuye).

Este hallazgo resalta la necesidad de interpretar los resultados de exámenes complementarios en el contexto clínico del paciente. En el caso del DAS28 con relación al riesgo coronario según índice LDL/HDL colesterol, a pesar de la significación alcanzada (ABC= 0.634; p=0.055), el desempeño como posible discriminante fue menos eficiente (intervalo de confianza al 95 % para el ABC incluyó al 0.5 (0.499-0.768), resultado no mostrado). En este último caso, un punto de corte en 5.75 demostró: 53 % de sensibilidad, 68 % de especificidad, y RVP de 1.7. Dos de los puntos de cortes propuestos en este estudio correspondieron al rango de valores característicos de

la fase de actividad de la AR, PCR: 7.35 mg/L (mayor de 6) [Figura 3], y DAS28: 5.75 (mayor de 2.6). La inclusión de pacientes en el estudio en dicha fase de la enfermedad pudiera explicar este hallazgo. Por otra parte, la combinación de valores para PCR \geq 7.35 mg/L y DAS28 \geq 5.75, permitiría no solo la identificación de pacientes en etapa de exacerbación de la AR, sino además, con riesgo coronario vinculado al metabolismo lipoproteico elevado. Teniendo en cuenta lo anterior, se podría valorar el empleo de los puntos de cortes propuestos para la estratificación del riesgo coronario en pacientes con AR durante su evaluación inicial en fase temprana de la enfermedad.

CONCLUSIONES

Las variables proteína C reactiva, C3 complemento y el DAS28 demostraron su utilidad para discriminar entre categorías de riesgo coronario relacionadas con el metabolismo lipoproteico en pacientes con AR.

Valores elevados de PCR y el DAS28 fueron indicadores de pacientes portadores de AR con riesgo coronario mayor, según índices ApoB/LDL colesterol y LDL/HDL colesterol, respectivamente, en fase temprana de su enfermedad.

AGRADECIMIENTOS

Los autores del presente trabajo queremos agradecer la colaboración de los siguientes compañeros: Doctores en Medicina José Antonio Rodríguez, Osmany Martínez González, Marlivia Almendarí Días e Iván Rivera Barrios, por facilitarnos el acceso a los pacientes estudiados; Lic. Juan Carlos Polo Vega por su colaboración en el asesoramiento estadístico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ráček V, Němec P. Rheumatoid Arthritis – an independent risk factor for cardiovascular disease. *Vnitr Lek.* 2012;58(11):834-8.
2. Gkaliagkousi E, Gavriilaki E, Doumas M, Peditidis K, Aslanidis S, Stella D. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: pathogenesis, diagnosis, and management. *Journal Clinical Rheumatology.* 2012;18(8):422-30.
3. Montecucco F, Mach F. Common inflammatory mediators orchestrate pathophysiological processes in rheumatoid arthritis and atherosclerosis. *Rheumatology.* 2009; 48(1):11-22.
4. Gómez A. Nuevos criterios de clasificación de artritis reumatoide. *Reumatol C lin.* 2011;6 Suppl. 3:S33-S7.
5. Kokuina E, Chico A, Carballar L, Gutiérrez A, Soto J, Estévez M et al. Factor reumatoide: asociación con la erosión radiológica y actividad de la artritis reumatoide. *Rev cubana med [Internet].* 2008 Sep [citado 2014 Ago

- 2];43(3). Disponible en URL:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003475232008000300004&lng=es
6. Maneiro RJ, Salgado E, Carmona L, Gómez JJ. Rheumatoid factor as predictor of response to abatacept, rituximab and tocilizumab in rheumatoid arthritis: Systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2013;43(1):9-17.
 7. Mendoza U, Rodríguez JA, Alonso MA. Marcadores de respuesta inflamatoria y riesgo coronario en pacientes con Artritis Reumatoide. *Revista cubana de investigaciones biomédicas [Internet]* 2013 [citado: 2014 ago 2];32(3). Disponible en:
http://bvs.sld.cu/revistas/ibi/vol32_3_13/ibi09313.htm
 8. Wallach J. *Enfermedades cardiovasculares. Interpretación clínica de las pruebas de laboratorio.* La Habana: Ed. Ciencias Médicas; 2006: p. 141-67.
 9. *Análisis discriminante: El procedimiento discriminante.* En: *SPSS Guía para el análisis de datos.* Madrid: Ed. Hispanoportuguesa; 2007. p. 772-855.
 10. Walldius G, Jungner I. The ApoB/apoA1 ratio: a strong, new risk factor for cardiovascular disease and a target for lipid-lowering therapy- a review of the evidence. *Journal of Internal Medicine.* 2006;259:493-519.
 11. Hurt E, Paredes S, Masana L, Camejo G, Sartipy P, Rosengren B et al. Elevated levels of small, low-Density Lipoprotein with high affinity for arterial matrix components in patients with rheumatoid arthritis. Possible contribution of phospholipase A2 to this atherogenic profile. *Arthritis & Rheumatism.* 2001;44(12):2761-7.

Los autores refieren no tener conflicto de intereses

Recibido: 3 de noviembre de 2014

Aprobado: 15 de diciembre de 2014

Publicado: 31 de diciembre de 2014

Autor para la correspondencia: MSc. *Ulises Mendoza Coussette* E-mail: umendoza.mtz@infomed.sld.cu

Hospital Docente Clínico Quirúrgico Comandante Faustino Pérez Hernández. Matanzas, Cuba.