**ARTÍCULO ORIGINAL DE INVESTIGACIÓN****Factor reumatoide. Asociación con marcadores de riesgo aterogénico en pacientes con artritis reumatoide****Rheumatoid factor. Association with atherogenic risk markers in rheumatoid arthritis patients**

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

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

^{II} Dra. C. Lic. En Biología. Facultad de Biología, Universidad de La Habana, La Habana, Cuba.

RESUMEN

El factor reumatoide IgM 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. Para evaluar la asociación del factor reumatoide IgM 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, se realizó un estudio observacional analítico y transversal en una muestra de pacientes portadores de artritis reumatoide y controles aparentemente sanos de la provincia Matanzas en el período junio/2011 a marzo/2014. El factor reumatoide IgM 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 este autoanticuerpo [r de Pearson = 0,632; 0,345; (-) 0,359; R²= 0,406; 0,119 (p < 0,05), respectivamente]. La presente investigación demostró relación, valor predictivo, y posible estratificación del riesgo coronario indirectamente 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

The IgM rheumatic factor has been the most associated autoantibody to the rheumatoid arthritis. In spite of achieved results about its pathogenesis, the analysis of the association between that antibody and the atherogenic risk's markers has not used up in this illness. In order to evaluate the association of IgM rheumatoid factor with the atherogenic risk's markers lipoprotein (a), apolipoprotein B/apolipoprotein A1, LDL/HDL cholesterol, apolipoprotein B/LDL cholesterol and atherogenic ratios; as well as the predictive value of that antibody upon them, an observational cross-sectional study was carried out in a sample of rheumatoid arthritis patients and apparently healthy people from Matanzas province from June 2011 to March 2014. The IgM rheumatic factor showed association with the atherogenic values, LDL/HDL cholesterol, and apolipoprotein B/LDL cholesterol ratios, usefulness to estimate the first two ones, as well as the predictive value over the atherogenic index independent to the disease activity markers: c reactive protein, complement C3, complement C4 and DAS28 in patients with the illness's seropositive rheumatoid factor form [Pearson' $r = 0,637; 0,345; (-) 0,359; R^2 = 0,406; \text{ and } 0,119$ ($p < 0,05$), respectively]. The present investigation showed relation, predictive value, and possible stratification of coronary risk indirectly from the serum tittle of the rheumatoid factor IgM in patients with positive serum rheumatoid arthritis; and it motivates to extend the study of the same scientific problem about auto antibodies associated with another autoimmunity diseases related to high cardiovascular morbimortality.

Keywords: 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 (Rose-Waaler, 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 una de las enfermedades 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 generalmente un curso más severo.⁶ A pesar de no estar completamente 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 FR,⁷ nos 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; y para demostrar la misma nos trazamos los siguientes objetivos: Estudiar la asociación del FR con marcadores de riesgo coronario y actividad de la enfermedad en la AR y

analizar la capacidad predictiva del FR sobre marcadores de riesgo coronario en pacientes con AR.

MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, analítico y transversal. La muestra estudiada estuvo constituida por pacientes con diagnóstico de AR, que tenían al menos 4 criterios clínicos de los enunciado por el Colegio Americano de Reumatología de 1987, atendidos en el servicio de Reumatología del Hospital Faustino Pérez de la ciudad de Matanzas, y el grupo control estuvo integrado por 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 en el momento de la entrevista presentaban: estado o fase de actividad clínica de la enfermedad; edad comprendida entre 18 y 65 años; libre de tratamiento con fármacos antireumatoideo inductores de remisión 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 hipolipemiente,

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) (Lpa), Apolipoproteína B (ApoB) y Apolipoproteína A1 (ApoA1), fueron determinadas por método inmunturbidimétrico 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 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 anticoagulada.

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

$$\text{noHDL colesterol} \times \text{ApoB} / \text{HDL colesterol} \times \text{ApoA1}^{[8]}$$

$$\text{noHDL} = \text{Colesterol total menos}$$

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.

Se emplearon medidas de estadística descriptiva, media y desviación estándar, para presentar los resultados de variables continuas; así como frecuencias y porcentajes para las discretas.

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, respectivamente. 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 FR, y restantes variables de actividad de la AR, 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

Tabla 1. Características demográficas de la muestra estudiada.

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

*EP: Edad promedio

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 IgM ^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**

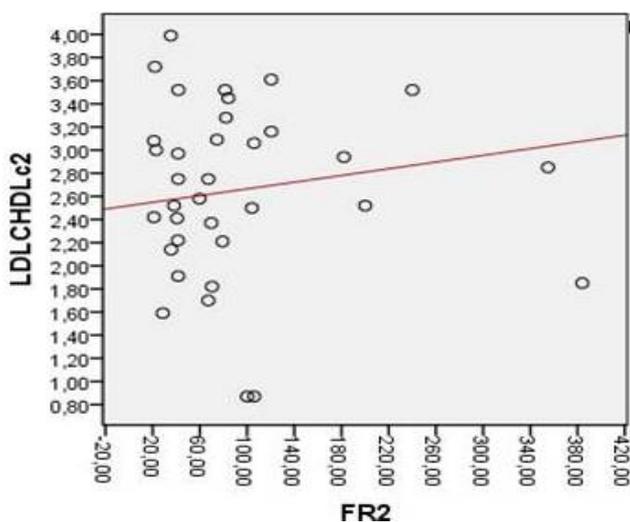
Valores de referencia según método empleado: FR: 0 – 20; PCR: 0 – 6; C3: 0,75 – 1,35; C4: 0,09 – 0,36; Lp(a): 0 – 30; ApoB/ApoA1: 0,48 – 0,78; LDL/HDLc: ≤ 3; ApoB/LDLc: 0,4 – 1,06; IA: 1,77 – 3,22.

(*) Significativo al 95 % de confianza

(**) Significativo al 99 % de confianza

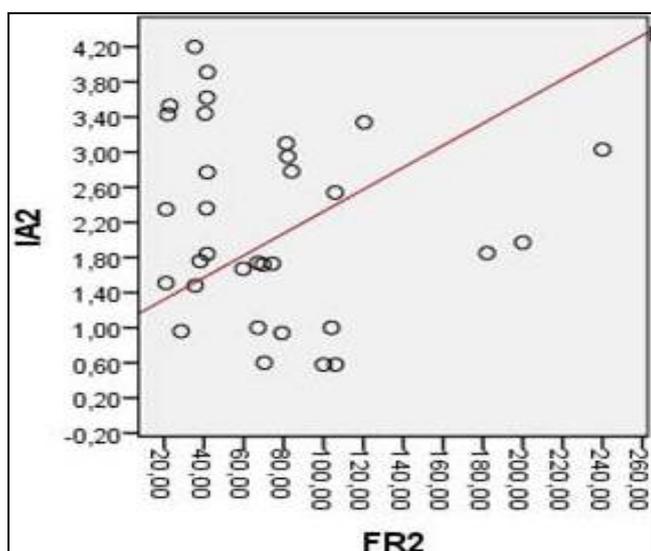
Tabla 3. Asociaciones del factor reumatoide IgM en los pacientes, según nivel normal o elevado del mismo.

Variable Correlacionada con el FR IgM	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



R² Lineal= 0.406

Figura 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. R² = 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)



R² Lineal= 0.119

Figura 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. R² = 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)

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 IgM, 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 IgM ^b	0,012	4,407	0,008**
	C4 ^a	150,72	3,060	0,004**
Lp(a)	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

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

(c) (*) significativo al 95 % de confianza y (**) significativo al 99 % de confianza.

DISCUSIÓN

El presente estudio constituye el primer acercamiento al análisis de la asociación entre el FR IgM, empleado como marcador de autoinmunidad, e indicadores más sensibles de riesgo coronario relacionados con el metabolismo lipoproteico en pacientes con AR 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 estas, debido a diferencias genéticas y ambientales. La representación equilibrada de ambos sexos en el grupo control, y variedades serológicas en los pacientes, tabla 1, permitió una caracterización del problema en estudio más cercana a la realidad. Prevalció el sexo femenino entre los pacientes, tabla 1. Este hallazgo concuerda con lo reportado tanto a nivel nacional,⁹ como internacional.¹⁰

El hallazgo de un predominio de pacientes con 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, tabla 2, confirma la importancia de la AR como factor de riesgo cardiovascular independiente,^{11,12} y por tanto, la necesidad de un pesquiasaje temprano de las alteraciones lipídicas asociadas a esta durante la evaluación inicial del paciente, recomendado por algunos autores.¹³

La detección, solo en pacientes con FR IgM elevado, de asociación entre el título de este autoanticuerpo y varios de los marcadores de riesgo coronario analizados, tabla 3, junto a otras asociaciones entre estos últimos y variables de actividad de la AR en los pacientes, constituye el principal resultado de este estudio. Estos resultados 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 IgM en esta enfermedad, reportado en la literatura.¹⁴

Los resultados encontrados en la presente investigación sugieren asociación del FR IgM con diferentes aspectos del metabolismo lipoproteico relacionados con la disfunción endotelial proaterogénica desde etapas tempranas de la AR: 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 estas que al estar cubiertas por IgG anti-LDL oxidadas (LDL más grandes) promoverían la producción de FR.

Esta hipótesis merita estudio adicional. A pesar de no encontrarse otro reporte de asociación entre el FR IgM 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 confirmando de conjunto con lo aquí reportado la asociación de los autoanticuerpos con el riesgo coronario en la AR.

La posibilidad de estimar adecuadamente el valor de marcadores de riesgo coronario a partir del nivel sérico de FR IgM, figuras 1 y 2, permitiría estratificar el riesgo indirectamente a partir del FR, un marcador más específico

de la AR, y realizar un tratamiento individualizado en fase temprana de la enfermedad con la variedad serológica históricamente más severa: AR seropositiva.

El carácter complejo de la patogenia de la AR,¹⁵ 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), FR aterotrombótico, y el IA, tabla 4. Nuevamente, los pacientes con AR seropositiva para el FR IgM 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 autoinmunes apoya la hipótesis anterior,^{16,17} y explicaría el carácter relevante logrado por los predictores PCR y C4 complemento sobre su estimación, tabla 5. Por otro lado, la fortaleza de la asociación entre el FR IgM y el IA en los pacientes con FR elevado (r de Pearson > 0,5; tabla 3) podría explicar el carácter del FR IgM como predictor independiente del resto de los predictores sobre este marcador aterogénico en el análisis de regresión múltiple, tabla 5.

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. Nuevamente, 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 trombosis-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.

CONCLUSIONES

Asociación del título sérico de FR IgM con el riesgo coronario dependiente del metabolismo lipoproteico en pacientes con AR seropositiva para este anticuerpo.

Valor predictivo del título sérico de FR IgM sobre el riesgo coronario en la AR seropositiva.

Utilidad de la determinación de FR para estratificar indirectamente el riesgo coronario en pacientes con AR seropositiva.

Implicación de diferentes mediadores en la relación respuesta autoinmune - riesgo coronario según variedad serológica de AR.

Agradecimientos:

Los autores del presente trabajo queremos agradecer la colaboración de los siguientes colegas: Doctores José Antonio Rodríguez, Osmany Martínez González, Marlivia Almendarí Días e Iván Rivera Barrios, por facilitarnos el acceso a los pacientes estudiados; a los doctores Elena Kokuina Zoa, Dionisio Pérez y Reynaldo Acosta por facilitarnos el software necesario para el cálculo del índice de actividad de la AR empleado; y al Lic. Juan Carlos Polo Vega por su colaboración en el asesoramiento estadístico.

NOTA: Este estudio es un duplicado del artículo publicado previamente en la Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas, Volumen 34 Número 1 del 2015, que por interés del tema procedemos a incluirlo en nuestra revista.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- McInnes I B, Schett G. The Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *The New England Journal of Medicine*. 2011;365:2205-19.
- 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. *Rev Cuba Reumatol*. 2011;13(17-18):5-13.
- Kitas GD, Erb N. Tackling ischaemic heart disease in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2003;42:607-13.
- 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; [Internet] 2012. [citado 10 junio 2014]; Disponible en: <http://scholar.google.com/cu/scholar?hl=es&q=Atherosclerosis+and+rheumatoid+arthritis%3A+More+than+a+simple+Association&btnG=&lr>
- 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.
- Soltész P, Kerekes G, Dér H, Szücs 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.
- Sarmiento JC, Amaya J, Espinosa J S, Herrera C, Anaya JM, Rojas A. Cardiovascular Disease in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Literature Review in Latin America. *Arthritis*. [Internet] 2012. [citado 10 junio 2014]; 371909. Disponible en: <http://scholar.google.com/cu/scholar?q=cardiovascular+Dise>
- Wallach J. Enfermedades cardiovasculares. En: Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas, editor. *Interpretación clínica de las pruebas de laboratorio*. La Habana: Ed. Ciencias Médicas; 2006. p. 141-67.
- Prada D M, Santana I, Molinero C, Gómez JA, Milera JM, Hernández MV, et al. Caracterización clínico epidemiológica y tratamiento precoz en la Artritis Reumatoide temprana. *Rev Cubana Reumatol*. [Internet] 2012. [citado 10 diciembre 2014]; 14(21). Disponible en: <http://www.revreumatologia.sld.cu/index.php/reumatologia/article/view/219>
- Loza E, Calvo J, Del Canto F, Alarcón GS. Enfermedades autoinmunes. En: *Artritis Reumatoide*. Barcelona: Ed. Masson; 2006. p. 369-99.
- Ráček V, Němec P. Rheumatoid Arthritis an independent risk factor for cardiovascular disease. *Vnitr Lek*. 2012;58(11):834-8.
- Gkaliagkousi E, Gavrilaki E, Doumas M, Peditis K, Aslanidis S, Stella D. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: pathogenesis, diagnosis, and management. *Journal Clinical Rheumatology*. 2012;18(8):422-30.
- Bartels Ch, Kind A, Everett Ch, Mell M, McBride P, Smith M. Low frequency of primary lipid screening among medicare patients with Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & rheumatism*. 2011;63(5):1221-30.
- Pieper J, Herrath J, Raghavan S, Muhammad K, Van R, Malmström-Pieper J, et al. CTLA4-Ig (abatacept) therapy modulates Tcell effector functions in autoantibody positive rheumatoid arthritis patients. *BCM Immunology*. 2013;14:34-43.
- Montecucco F, Mach F. Common inflammatory mediators orchestrate pathophysiological processes in rheumatoid arthritis and atherosclerosis. *Rheumatology*. 2009;48:11-22.
- Missala I, Kassner U, Steinhagen E. A Systematic Literature Review of the Association of Lipoprotein (a) and Autoimmune Diseases and Atherosclerosis. *Int J Rheumatol*. [Internet] 2012. [citado 10 junio 2014]; 480784. 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&_sdt=0%2C5
- Mendoza U, Rodríguez JA, Alonso MA. Marcadores de respuesta inflamatoria y riesgo coronario en pacientes con Artritis Reumatoide. *Rev Cubana de investigaciones biomédicas* [Internet] 2013. [citado 10 junio 2014]; 32(3). Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/ibi/vol32_3_13/ibi09313.htm

Los autores refieren no tener conflicto de intereses

Recibido: 15 de enero de 2015

Aprobado: 6 de marzo de 2015

Publicado: 30 de abril de 2015

Contacto para la correspondia: *Dr. Ulises Mendoza Coussette*. E-mail: umendoza.mtz@infomed.sld.cu

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