

Riesgo cardiovascular en artritis reumatoidea: revisión narrativa

Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: a narrative review

Manuel Felipe Cáceres Acosta¹, Nelson Adolfo López Garzón²,
Jaime Alberto Nates Burbano QEPD³, Ana Isabel Ospina Caicedo⁴

RESUMEN

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune crónica con compromiso especialmente articular que se relaciona con un aumento exponencial del riesgo cardiovascular (RCV). La actividad de la enfermedad se puede medir con escalas clinimétricas, como el Disease Activity Score 28 (DAS 28) y el RCV con escalas como la de Framingham y SCORE, disponibles como aplicación

ABSTRACT

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic autoimmune disease with an especially articular involvement that is associated with an exponential increase in cardiovascular risk (CVR). Disease activity can be measured with clinimetric scores, such as Disease Activity Score 28 (DAS 28), and CVR with scales such as Framingham and SCORE, available as an electronic

Historia del artículo:

Fecha de recepción: 30/11/2016

Fecha de aceptación: 3/02/2017

- 1 Universidad del Cauca. Facultad Ciencias de la Salud. Residente de Medicina Interna.
- 2 Universidad del Cauca. Facultad Ciencias de la Salud. Especialista en Medicina Interna-Cardiología-Ecocardiológia y Cardiología Nuclear. Docente del Departamento de Medicina Interna. Director Grupo de Investigación Cardiounicauca.
- 3 Universidad del Cauca. Facultad Ciencias de la Salud. Especialista en Medicina Interna y Reumatología. Docente del Departamento de Medicina Interna.
- 4 Universidad del Cauca. Facultad Ciencias de la Salud. Especialista en Medicina Interna y Reumatología. Docente del Departamento de Medicina Interna.

Correspondencia: Nelson López Garzón. Servicio de Cardiología Hospital Universitario San José. Popayán. Colombia. Carrera 6 No. 10N-142. Teléfono: 8234508. Correo electrónico: nlmart99@hotmail.com

electrónica para dispositivos móviles. El adecuado control de la enfermedad disminuye el RCV; lograr este objetivo requiere la participación importante de los centros de salud de primer nivel, para quienes se presenta en esta revisión una aproximación práctica sobre aspectos concretos de tratamiento de la AR y enfoque del RCV.

Palabras clave: Artritis reumatoidea, evaluación del riesgo, enfermedades cardiovasculares, dislipidemia, mortalidad.

application for mobile devices. Adequate disease control decreases CVR. Achieving this goal requires the very important participation of the first level health centers, for whom this review presents a practical approach on specific aspects of RA treatment and CVR approach.

Keywords: Rheumatoid arthritis, Risk assessment, Cardiovascular diseases, Dyslipidemia, Mortality.

INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad crónica con compromiso especialmente articular (50% extra articular) de curso clínico variable que puede condicionar una limitación física y emocional, incluso desde etapas tempranas afectando la productividad del individuo y su posible independencia económica (1). Es la artropatía autoinmune más prevalente y se relaciona además con un aumento exponencial del riesgo cardiovascular (RCV).

En Colombia, en el año 2015 se encontró una prevalencia de AR de 0,1% en 5 ciudades (Bogotá, Pereira, Manizales, Cali, Medellín) (2), y se ha identificado que la primera causa de muerte entre dichos pacientes es la enfermedad cardiovascular, por tal motivo, la evaluación del RCV es vital y debe ser parte de su evaluación integral. Actualmente, las herramientas que permiten evaluar este riesgo son las calculadoras de riesgo cardiovascular, principalmente Framingham y SCORE, que son el resultado de estudios epidemiológicos en Estados Unidos y Europa. Estas herramientas tienen en cuenta parámetros clínicos y de laboratorio, están disponibles para dispositivos móviles de forma gratuita y pueden ser usadas por todo el personal de salud, desde los centros de primer nivel. La Liga Europea Contra el Reumatismo (EULAR por sus siglas en inglés, *European League Against Rheumatism*) propuso que el resultado que arrojen estas calculadoras se multiplique por 1.5 cuando se cumplan al menos 2 de los siguientes 3 criterios: AR \geq 10 años, factor reumatoide (FR) o antipéptido cíclico citrulinado (Anti-CCP) positivos, o presencia de manifestaciones extraarticulares. (3).

De categorizarse el riesgo entre moderado y alto, el clínico tendrá que seguir el planteamiento de las guías para el tratamiento de las dislipidemias en el adulto (ATP IV por sus siglas en inglés, *Adult Treatment Panel IV*) (4), que determina el uso de estatinas según la puntuación. Es necesario hacer un adecuado control de

la AR con el uso oportuno, eficaz y supervisado de los fármacos modificadores de la enfermedad (FARME) convencionales y biológicos para aminorar el RCV. Por esta razón, este artículo describe los principales aspectos del RCV en pacientes con AR y se plantean medidas terapéuticas para disminuirlo.

La evaluación del RCV en los pacientes con AR es de gran importancia en la atención primaria en salud, pues permite tomar decisiones terapéuticas tempranas que impactan en su calidad de vida y en desenlaces duros de morbimortalidad cardiovascular. Para ello es necesario determinar en una revisión, los factores de riesgos tradicionales y no tradicionales para intervenirlos de manera oportuna.

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda en las bases de datos de PUBMED-Medline y COCHRANE con las siguientes palabras clave “Cardiovascular Diseases”, “Heart Diseases”, “Arthritis, Rheumatoid”, “Risk Assessment”, “Mortality”, “Dyslipidemias”; se filtró con los siguientes parámetros: últimos 10 años y humanos, encontrándose 42 artículos hasta enero de 2016, de los cuales se revisaron los competentes al desarrollo de este artículo.

Factores tradicionales y no tradicionales

Los factores tradicionales son los que se han asociado a la enfermedad cardiovascular en general, algunos son modificables y otros inherentes al individuo. Modificables son, por ejemplo: la obesidad, dislipidemia, tabaquismo, sedentarismo, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial (HTA); que se controlan en cada consulta. No modificables: edad, género factores genéticos y familiares. Factores no

tradicionales incluyen la inflamación crónica propia de la enfermedad.

Las citoquinas proinflamatorias (IL-1, TNF- α , IL-6, IL-17) promueven la aterogénesis y pueden explicar el aumento en el desarrollo de ateroma (6). La elevación de los reactantes de fase aguda como la proteína C reactiva (PCR), que también está presente en relación con actividad de la enfermedad, se asocia con un aumento del RCV (7). Sin embargo, puede elevarse también por condiciones diferentes como la obesidad, hipertensión, dislipidemias y procesos neoplásicos concomitantes (8,9). La elevación de la PCR se asocia a su vez con mayor riesgo de aumento del colesterol total, aunque también del colesterol de alta densidad HDL (por sus siglas en inglés *High Density Lipoprotein*) (10).

Chung et al, en un estudio de cohorte retrospectivo realizado en Taiwan entre 1998-2010, observó que el estado de inflamación crónica de la AR aumentaba

el riesgo de infarto agudo de miocardio (IAM) aproximadamente en un 38 % en comparación con la población general (11), lo cual podría estar explicado por una reserva de flujo coronario reducida incluso en ausencia de enfermedad coronaria significativa, lo que se denomina disfunción microvascular coronaria (12).

En una revisión sistemática con meta-análisis realizados en el 2010 por Meune et al (5), en la que se evaluaron estudios desde 1960 hasta 2009, se encontró también que el IAM y la enfermedad cerebrovascular (ECV) aumentan de forma importante en pacientes con AR, debido al estado inflamatorio crónico (13) (Tabla 1). Un meta-análisis en el que se evaluó el impacto de la AR a nivel cardiovascular, sugiere que el aumento absoluto e indexado de la masa ventricular izquierda presenta un significado clínico fundamental en la morbilidad y mortalidad cardiovascular (14), por arritmias y eventos coronarios agudos (15-16).

A menudo la evaluación del RCV es dirigida de forma insuficiente, una de las explicaciones es la falta de un modelo de evaluación estandarizada (17). Jafri et al, describen como se presta de manera inadecuada una atención a los pacientes con esta enfermedad, el cual se puede mejorar desde un enfoque preventivo en la atención primaria (18-19). Así que la siguiente es una propuesta práctica que puede ser utilizada.

Evaluación del riesgo cardiovascular en pacientes con artritis reumatoidea

Identificar los factores tradicionales y no tradicionales requiere la realización de una historia clínica completa que enfatice lo siguiente: datos de identificación: edad y género; enfermedad actual: síntomas de actividad de la AR y de compromiso cardíaco; antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular y antecedentes personales: presencia de estrés laboral o estrés secundario, tabaquismo activo o historia de tabaquismo, diabetes mellitus tipo 2, hipotiroidismo, HTA, dislipidemias y antecedentes farmacológicos. En el examen físico es necesario evaluar: estado nutricional, perímetro abdominal, talla, peso, presión arterial, glucometría, palpación y auscultación de cuello en busca de soplo carotídeo, exploración cardiopulmonar y musculoesquelética con la identificación de articulaciones inflamadas y dolorosas para calcular el DAS-28. (20-29)

Los factores tradicionales son mejor evaluados con las calculadoras de riesgo cardiovascular; la más utilizada en Colombia es la de Framingham, que tiene como variables la edad, género, colesterol total, HDL, presión arterial sistólica, uso de medicación antihipertensiva y tabaquismo activo, obteniendo así un valor de riesgo, el cual se corrige multiplicando el

Tabla 1. Factores de riesgo tradicional y no tradicional en artritis reumatoidea (AR)

Factores de riesgo tradicional	Factores de riesgo no tradicional
Obesidad	<i>Genéticos:</i> Polimorfismos (Genes HLA y no HLA)
Dislipidemia	<i>Relacionados con AR:</i> Autoinmunidad familiar, glucocorticoides, >10 años de la enfermedad, poliautoinmunidad, autoanticuerpos, estado pro-inflamatorio crónico, alta actividad de la enfermedad, manifestaciones extrarticulares, otras medicaciones (Metotrexate, leflunomida y AINES)
Edad avanzada	
Historia familiar de enfermedad cardiovascular	
Diabetes Mellitus tipo 2	
Hiperhomocisteinemia	
Síndrome metabólico	
Estilo de vida inadecuado	
Hipertensión	<i>Otros:</i> Amas de casa, Caquexia reumatoidea, hipotiroidismo, gota, factores trombotogénicos, miscelánea.
Género masculino	
Fumador	

Fuente: Amaya-Amaya et al - Novel risk factors of CV disease in RA (2013) - Immunol Res.(5)

resultado x 0.75 en pacientes con AR, como se recomienda en las guías de práctica clínica del Ministerio de Salud y Protección Social del año 2014 (30-32).

Otra escala utilizada es la propuesta en el año 2010 por la EULAR, denominada ecuación SCORE, similar a Framingham, aunque incluye no fumadores, excluye uso de medicación antihipertensiva y hace la siguiente categorización: muy alto riesgo (puntuación $\geq 10\%$), alto riesgo (puntuación $\geq 5\%$ y $< 10\%$), riesgo moderado (puntuación $\geq 1\%$ y $< 5\%$), o bajo riesgo (puntuación $< 1\%$). También se debe multiplicar la puntuación x 1.5 si al menos dos de los siguientes criterios clínicos están presentes: duración de la AR superior a 10 años, FR o anti-CCP positivos o presencia de manifestaciones extraarticulares (3). Otra calculadora menos usada en AR es la QRisk 2 que incluye dentro de sus variables la enfermedad renal crónica, fibrilación auricular, AR, entre otras. (33).

Estas calculadoras que se encuentran disponibles como aplicaciones para celular, permiten una adecuada evaluación, clasificación del riesgo y toma de conducta. Según ATP IV (4), el tratamiento en casos de moderado a alto riesgo debe incluir el uso de estatinas moderado-intensivo junto con estilos de vida saludable o hábitos "cardiosaludables" (34,46-47): dieta baja en grasa, ejercicio cardiovascular diario e ingesta de líquidos regular (Tablas 2 y 3).

Por otra parte, se debe tener en cuenta la actividad de la AR, que puede ser evaluada con el instrumento DAS-28, también disponible como aplicación gratuita (35-36), una escala clinimétrica que mide los siguientes parámetros:

- Valoración global por el paciente: es la consideración que tiene el paciente sobre su artritis desde todo punto de vista (funcionalidad, fatiga, dolor,

impacto emocional) en la última semana. En una escala de 0 a 100.

- VSG o PCR.
- Conteo total de articulaciones inflamadas/28. (incluye interfalángicas proximales, metacarpofalángicas, muñecas, codos, hombros y rodillas).
- Conteo total de articulaciones dolorosas/28. (incluye interfalángicas proximales, metacarpofalángicas, muñecas, codos, hombros y rodillas).

De acuerdo a los datos ingresados en la calculadora, se consigue un puntaje que

permite establecer el grado de actividad de la enfermedad, un valor < 2.6 define remisión, 2,6-3,2 baja, 3,3-5,1 moderada y un valor de > 5.1 alta actividad (36).

Si el paciente presenta actividad moderada a alta, requerirá ajuste en la terapia con los FARME (37), con el consecuente control de la inflamación que es un factor de riesgo no tradicional y así se permitirá la disminución del riesgo cardiovascular. Los FARME convencionales disponibles en centros de salud de nivel I son Metotrexate y Cloroquina y pueden tener el mismo impacto cardiovascular que los FARME biológicos si son utilizados de forma

Tabla 2. Enfoque de tratamiento con estatinas según el cálculo de Riesgo Cardiovascular (CV) a 10 años

Enfoque de tratamiento*	Cálculo del riesgo CV a 10 años
Intensivo	40-75 años; LDL 70-189 mg/dl; Riesgo 10 años $> 7.5\%$.
Moderado	5 - 7.5%
Bajo	$< 5\%$

LDL: Lipoproteína de baja densidad.

*Enfatizando en todos los hábitos de vida saludable.

Tabla 3. Terapia con estatinas de acuerdo a la intensidad de tratamiento

	Intensidad		
	Intensivo	Moderado	Bajo
Atorvastatina 80 mg Rosuvastatina 20 (40 mg)	Atorvastatina 10 mg Rosuvastatina 10 mg Simvastatina 20-40 mg Pravastatina 40 mg Lovastatina 40 mg Fluvastatina XL 80 mg Fluvastatina 40 mg b.i.d. Pitavastatina 2-4 mg	Simvastatina 10 mg, Pravastatina 10-20 mg, Lovastatina 20 mg, Fluvastatina 20-40 mg Pitavastatina 1 mg.	*Puede iniciarse manejo con estatinas o solo se enfatiza en hábitos de vida saludable.

Tomado de: Stone et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2013.

coherente y correcta, en este caso el tratamiento de la enfermedad como tal debe seguir los lineamientos nacionales y mundiales correspondientes (38-39). Debe hacerse énfasis también en el uso racional de los esteroides pues también aumentan el riesgo cardiovascular, así que debe usarse la mínima dosis necesaria o suspenderlos si es pertinente (40).

FARME biológicos como los anti-TNF (adalimumab, infliximab, etanercept) pueden disminuir el RCV (41-43), al igual otros como abatacept, rituximab y tocilizumab (44). En un estudio realizado en Estados Unidos entre 1998 - 2007, encontraron de forma no significativa que los pacientes que iniciaban un agente bloqueante TNF- α podrían tener un menor riesgo de eventos cardiovasculares durante los primeros 6 meses de uso en comparación con los que empiezan FARME no biológicos, con un HR 0.80 (95% IC: 0.62-1.04) (p para interacción: 0.075) (41), otras publicaciones reportan que no hay diferencia entre utilizar FARME no biológicos y anti-TNF- α en el riesgo cardiovascular y la supervivencia (42), y otras muestran que se eleva discretamente el trastorno lipídico con los anti-TNF- α (45).

CONCLUSIONES

La AR es una enfermedad crónica con compromiso especialmente articular con un aumento exponencial del RCV. Es necesario hacer una categorización de este riesgo, por lo que se propone el uso de la calculadora Framingham con su respectivo factor de corrección: multiplicar por 0,75. Sin embargo, es válido usar el SCORE con su respectivo factor de corrección: multiplicar por 1,5. Una vez categorizado el riesgo, se debe dar tratamiento a los factores de riesgo tradicionales modificables siguiendo los lineamientos propuestos por ATP IV para el uso de estatinas y direccionamiento de hábitos cardiosaludables. También debe impactarse en el control de los factores no tradicionales: la inflamación por AR; en este caso según la categorización de actividad de la enfermedad por DAS-28, se direccionará el tratamiento con FARME sintéticos o biológicos siguiendo las pautas mundiales al respecto.

Si se aplican de forma correcta estas escalas y se ofrece desde el primer nivel de atención un manejo oportuno e intensivo se impactaría en la disminución del RCV, eventos coronarios agudos y hospitalizaciones en niveles de alta complejidad.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

AGRADECIMIENTOS

Artículo publicado en memoria a Jaime Alberto Nates Burbano, QEPD.

REFERENCIAS

1. Klarenbeek NB, Kerstens PJSM, Huizinga TWJ, Dijkmans BAC, Allaart CF. Recent advances in the management of rheumatoid arthritis. *BMJ*. 2010;21(341):c6942.
2. Machado-Alba JE, Ruiz AF, Moralesca DAM. The epidemiology of rheumatoid arthritis in a cohort of Colombian patients. *Rev Colomb Reumatol*. 2015;22(3):148-52.
3. Peters MJL, Symmons DPM, McCarey D, Dijkmans BAC, Nicola P, Kvien TK, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(2):325-31.
4. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25):2889-934.
5. Amaya-Amaya J, Sarmiento-Monroy JC, Mantilla R-D, Pineda-Tamayo R, Rojas-Villarraga A, Anaya J-M. Novel risk factors for cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Immunol Res*. 2013 Jul;56(2-3):267-86.
6. Wong BW, Meredith A, Lin D, McManus BM. The biological role of inflammation in atherosclerosis. *Can J Cardiol*. 2012; 28(6): 631-41.
7. Emerging Risk Factors Collaboration, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Pennells L, Wood AM, White IR, et al. C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction. *N Engl J Med*. 2012;367(14):1310-20.
8. Grad E, Danenberg HD. C-reactive protein and atherothrombosis: Cause or effect?. *Blood Rev*. 2013; 27(1):23-9.
9. Soubrier M, Barber Chamoux N, Tatar Z, Couderc M, Dubost J-J, Mathieu S. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2014;81(4):298-302.
10. Peters MJL, Voskuyl AE, Sattar N, Dijkmans BAC, Smulders YM, Nurmohamed MT. The interplay between inflammation, lipids and cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: why ratios may be better. *Int J Clin Pract*. 2010;64(10):1440-3.

11. Chung W-S, Lin C-L, Peng C-L, Chen Y-F, Lu C-C, Sung F-C, et al. Rheumatoid arthritis and risk of acute myocardial infarction—a nationwide retrospective cohort study. *Int J Cardiol.* 2013;168(5):4750–4.
12. Hollan I, Dessein PH, Ronda N, Wasko MC, Svenungsson E, Agewall S, et al. Prevention of cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev.* 2015;14(10):952–69.
13. Meune C, Touzé E, Trinquart L, Allanore Y. High risk of clinical cardiovascular events in rheumatoid arthritis: Levels of associations of myocardial infarction and stroke through a systematic review and meta-analysis. *Arch Cardiovasc Dis.* 2010;103(4):253–61.
14. Corrao S, Argano C, Pistone G, Messina S, Calvo L, Perticone F. Rheumatoid arthritis affects left ventricular mass: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med.* 2015;26(4):259–67.
15. Lazzarini PE, Capecchi PL, Acampa M, Galeazzi M, Laghi-Pasini F. Arrhythmic risk in rheumatoid arthritis: the driving role of systemic inflammation. *Autoimmun Rev.* 2014;13(9):936–44.
16. Lindhardtsen J, Ahlehoff O, Gislason GH, Madsen OR, Olesen JB, Torp-Pedersen C, et al. The risk of myocardial infarction in rheumatoid arthritis and diabetes mellitus: a Danish nationwide cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(6):929–34.
17. Purcarea A, Sovaila S, Gheorghe A, Udrea G, Stoica V. Cardiovascular disease risk scores in the current practice: which to use in rheumatoid arthritis? *J Med Life.* 2014;7(4):461–7.
18. Monk HL, Muller S, Mallen CD, Hider SL. Cardiovascular screening in rheumatoid arthritis: a cross-sectional primary care database study. *BMC Fam Pract.* 2013; 14:150.
19. Bell C, Rowe IF. The recognition and assessment of cardiovascular risk in people with rheumatoid arthritis in primary care: a questionnaire-based study of general practitioners. *Musculoskeletal Care.* 2011;9(2):69–74.
20. Liao KP, Solomon DH. Traditional cardiovascular risk factors, inflammation and cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2013;52(1):45–52.
21. Faden G, Viapiana O, Fischetti F, Faganello G, Gatti D, Tarantini L, et al. Cardiovascular risk stratification and management of patients with rheumatoid arthritis in clinical practice: the “EPIDAURO registry.” *Int J Cardiol.* 2014;172(2):534–6.
22. Crowson CS, Liao KP, Davis JM 3rd, Solomon DH, Matteson EL, Knutson KL, et al. Rheumatoid arthritis and cardiovascular disease. *Am Heart J.* 2013;166(4):622–8.e1.
23. Sen D, González-Mayda M, Brasington RD Jr. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2014;40(1):27–49.
24. Martín-Martínez MA, González-Juanatey C, Castañeda S, Llorca J, Ferraz-Amaro I, Fernández-Gutiérrez B, et al. Recommendations for the management of cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis: scientific evidence and expert opinion. *Semin Arthritis Rheum.* 2014;44(1):1–8.
25. Gonzalez-Mayda M, Sen D, Brasington R. Rheumatoid arthritis and cardiac disease. *Int J Clin Rheumatol.* 2014;9(5):457–73.
26. Tanasescu C, Jurcut C, Jurcut R, Gingham C. Vascular disease in rheumatoid arthritis: from subclinical lesions to cardiovascular risk. [Internet] *Eur J Intern Med.* 2009 Jul;20(4):348–54.
27. Giles JT. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis: Current perspectives on assessing and mitigating risk in clinical practice. [Internet] *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2015 Aug;29(4-5):597–613.
28. Kitas GD, Gabriel SE. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis: state of the art and future perspectives. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(1):8–14.
29. Primdahl J, Clausen J, Hørslev-Petersen K. Results from systematic screening for cardiovascular risk in outpatients with rheumatoid arthritis in accordance with the EULAR recommendations. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(11):1771–6.
30. Muñoz OM, García A, Fernández D, Higuera A, Ruiz Á, Aschner P. Guía de práctica clínica para la prevención, detección temprana, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las dislipidemias en la población mayor de 18 años. *Acta Médica Colomb.* 2014;39(S2):1-27.
31. Muñoz OM, García AA, Fernández-Ávila D, Higuera A, Ruiz ÁJ, Aschner P, et al. Guía de práctica clínica para la prevención, detección temprana, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las dislipidemias: evaluación del riesgo cardiovascular. *Revista Colombiana de Cardiología.* 2015 Nov;22(6):263–9.
32. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen M-R, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J.* 2011;32(14):1769–818.
33. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, Minhas R, Sheikh A, et al. Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2. *BMJ.* 2008;336(7659):1475–82.
34. González-Gay MA, González-Juanatey C. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. Importance and clinical management. *Reumatol Clin.* 2009;5(3):95–7.

35. Prevoo ML, van 't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1995;38(1):44-8.
36. Fransen J, van Riel PLCM. The Disease Activity Score and the EULAR response criteria. *Rheum Dis Clin North Am.* 2009;35(4):745-57.
37. Grillo Ardila CF, Torres M, Quintana G. Development of Clinical Practice Guideline for the early detection, Diagnosis and treatment of patients with rheumatoid arthritis and juvenile idiopathic arthritis. *Revista Colombiana de Reumatología. Asociación Colombiana de Reumatología;* 2013;20(2):77-9.
38. Quintana G, Grillo Ardila CF, Mendez P, Vallejo MT, et al. Guía de práctica clínica para la detección temprana, diagnóstico y tratamiento de la artritis reumatoide. *Guía para profesionales de la salud.* 2014;12(5): 1-71
39. Singh JA, Saag KG, Bridges SL, Jr, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(1):1-26
40. Solomon D. H. et al. Explaining the cardiovascular risk associated with rheumatoid arthritis: traditional risk factors versus markers of rheumatoid arthritis severity. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69(11): 1920-1925.
41. Solomon DH, Curtis JR, Saag KG, Lii J, Chen L, Harrold LR, et al. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: comparing TNF- α blockade with nonbiologic DMARDs. *Am J Med.* 2013;126(8):730.e9-730.e17.
42. Al-Aly Z, Pan H, Zeringue A, Xian H, McDonald JR, El-Achkar TM, et al. Tumor necrosis factor- α blockade, cardiovascular outcomes, and survival in rheumatoid arthritis. *Transl Res.* 2011;157(1):10-8.
43. Sandoo A, Kitas GD, Carroll D, Veldhuijzen van Zanten JJCS. The role of inflammation and cardiovascular disease risk on microvascular and macrovascular endothelial function in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional and longitudinal study. *Arthritis Res Ther.* 2012;14(3): 117.
44. Provan SA, Berg IJ, Hammer HB, Mathiessen A, Kvien TK, Semb AG. The Impact of Newer Biological Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs on Cardiovascular Risk Factors: A 12-Month Longitudinal Study in Rheumatoid Arthritis Patients Treated with Rituximab, Abatacept and Tocilizumab. *PLoS One.* 2015;10(6): e0130709.
45. Curtis JR, John A, Baser O. Dyslipidemia and changes in lipid profiles associated with rheumatoid arthritis and initiation of anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Care Res.* 2012;64(9):1282-91.
46. Danninger K, Hoppe UC, Pieringer H. Do statins reduce the cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis? *Int J Rheum Dis.* 2014;17(6):606-11.
47. van Breukelen-van der Stoep DF, Klop B, van Zeben D, Hazes JMW, Castro Cabezas M. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: how to lower the risk? *Atherosclerosis.* 2013;231(1):163-72.