



Benemérita Universidad Autónoma de Puebla
Dirección de Estudios de Posgrado y
Proyectos Especiales del Área de la Salud

Título:

Riesgo cardiovascular en pacientes con Artritis Reumatoide tratados con FARME
sintético vs biológico en el Hospital Universitario de Puebla.

Tesis que presenta para obtener el grado de
Especialista en Medicina Interna

Tesista

Dr. Jesús Alejandro Molina Barreto

Director de Tesis

Dra. Cindy Maldonado García

Asesor Experto

Dra. Cindy Maldonado García

Asesor Metodológico

Dra. Sonia Gordillo Espíritu

Febrero, 2024

Índice

1. Agradecimientos
2. Introducción
3. Antecedentes Generales
4. Antecedentes Específicos
5. Justificación
6. Planteamiento del Problema
7. Hipótesis
8. Objetivo general
9. Objetivos específicos
10. Material y Métodos
11. Selección de muestra (criterios de inclusión, exclusión y eliminación)
12. Definición de variables
13. Análisis estadístico
14. Logística
15. Cronograma de actividades
16. Resultados
17. Conclusión y Discusión
18. Bioética
19. Anexos
20. Bibliografía

Agradecimientos

A mis padres, por todo el apoyo que siempre he recibido de su parte, por los valores que me inculcaron, por el amor que me dieron. A mi padre, que, aunque físicamente no está sigue presente, por ser mi modelo a seguir, a mi madre, por todo el amor incondicional, por la fortaleza que me ha brindado, por ser mi pilar en todo momento.

A mis primos/hermanos, por estar en los mejores, pero sobre todo en los peores momentos, por no soltarme.

A mis compañeros de residencia, que hoy llamo amigos, por ser mi segunda familia, por levantarme e impulsarme, por hacer la residencia más llevadera, por el apoyo, los consejos, los gratos recuerdos que compartimos, porque hoy nos reímos de lo que un día nos hizo llorar.

A mis maestras, mujeres talentosas que me enseñaron y formaron durante estos 4 años de residencia: Dra. Cindy Maldonado, por incentivar me a no desistir, a no quedarme en una zona de confort, a siempre ir por más; Dra. Sonia Gordillo, por la confianza depositada, por hacerme partícipe en crear un mejor ambiente laboral, por transmitir esa pasión por la medicina interna; Dra. Jéscica Hernández, por su apoyo incondicional en los momentos difíciles de la residencia. Todas ellas, una inspiración para mí.

A los pacientes, porque de ellos me llevo los más grandes aprendizajes, por enseñarme el valor de salud.

A la vida, por permitirme estar hoy aquí.

Introducción

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune crónica, de las más prevalentes a nivel global, fue descrita en el siglo XIX por el médico francés Augustin Jacob Landre-Beauvais. Actualmente no se conoce su etiología, pero se sabe que existe una interacción de factores genéticos y ambientales que actúan como gatillo del sistema inmune para la producción de auto anticuerpos responsables de las manifestaciones clínicas de la enfermedad. (Hyndman, 2017a)

Afecta aproximadamente del 0.5% al 1% de la población mundial, principalmente a mujeres en edad productiva, constituyendo un problema de salud mundial debido a su alta prevalencia, a sus graves consecuencias funcionales y al alto impacto económico y social.

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en los pacientes con artritis reumatoide, quienes presentan hasta 50% más probabilidad de desarrollarlas en comparación con la población en general; el riesgo elevado de los eventos cardiovasculares se ha asociado al incremento de citocinas inflamatorias (proteína C reactiva, velocidad de sedimentación globular, interleucina 6, factor de necrosis tumoral, interferón) que generan un perfil proaterogénico en el paciente con artritis reumatoide.

Un diagnóstico y tratamiento adecuado y oportuno puede limitar la progresión del daño articular, disminuir el riesgo cardiovascular y por consiguiente la mortalidad secundaria a estos; además de mejorar la funcionalidad y calidad de vida del paciente, disminuyendo el impacto socioeconómico que ocasiona. (Huang et al., 2021; Radu & Bungau, 2021)

Antecedentes Generales

La historia de la artritis reumatoide es controversial, algunos mencionan se trata de una enfermedad del siglo XIX, otros apuntan que ha existido desde hace miles de años. El papiro de Ebers, un texto médico histórico que data del antiguo Egipto (1500 años antes de Cristo), describe la existencia de una enfermedad reumatológica, probablemente artritis reumatoide, así mismo, el análisis realizado por paleontólogos de esqueletos de las momias egipcias sugiere la existencia de esta patología desde hace cientos de años. 400 años antes de Cristo (a.C.) Hipócrates realizó una descripción de artritis, donde proponía que dicha patología era el resultado de una desregulación entre los cuatro humores, y que estos fluían hacia las articulaciones ocasionando la clínica de la enfermedad. (Entezami et al., 2011)

En contraste otros grupos proponen que la AR es una enfermedad de principios del siglo XIX cuyo primer reporte es atribuido al médico francés Augustin Jacob Landre-Beauvais, sin embargo; no fue hasta 1890 cuando el médico inglés Alfred Garrod introdujo el término “artritis reumatoide”.(Hyndman, 2017b)

La artritis reumatoide (AR) es una de las enfermedades autoinmunes más prevalentes, la cual conlleva un proceso inflamatorio sistémico crónico, con afección articular y extra articular; dentro de los órganos que se pueden ver afectados por AR están riñón, pulmones, corazón, ojos, piel y sistema nervioso. (Aletaha & Smolen, 2018a)

No existe una causa específica que origine la AR, pero se sabe que factores genéticos y ambientales contribuyen a su desarrollo, la fisiopatología se caracteriza por infiltración de células T, B y monocitos en la membrana sinovial en diversas articulaciones; este proceso es precedido por la activación de células endoteliales y neovascularización, lo que conlleva a una proliferación de células sinoviales generando una capa de revestimiento sinovial hiperplásica, este proceso conocido como “panus” invade el hueso periarticular en la unión de este con el cartílago, generando erosiones óseas y degradación del cartílago. Estudios en gemelos han puesto de manifiesto el componente genético en AR, con una concordancia del 15-30% en monocigotos y 5% en dicigotos; así mismo existe una asociación claramente

establecida con el locus del antígeno leucocitario humano (HLA)-DRB1 en pacientes con AR con anti péptido cíclico citrulinado (CCP) positivo. (McInnes & Schett, n.d.)

Factores ambientales como el tabaco, periodontitis, el microbioma intestinal y las infecciones virales pueden actuar como gatillo para la activación del sistema inmune y el desarrollo de AR. Modificaciones epigenéticas como la metilación del DNA y la acetilación de histonas promueven respuesta inflamatoria sistémica, rompiendo la barrera de inmunotolerancia y resultado en la creación de autoanticuerpos contra autoantígenos como los anticuerpos contra el péptido cíclico citrulinado (ACCP) o anticuerpos IgG (factor reumatoide (FR)), los cuales se encuentran presentes entre 50-70% de los pacientes con AR al momento del diagnóstico. (Aletaha & Smolen, 2018a)

La seropositividad (presencia de autoanticuerpos) se relaciona con síntomas y daño articular más graves, además de aumento en la mortalidad. Esto se debe a la formación de inmunocomplejos (IC) que es la interacción entre ACCP, antígenos citrulinados y FR, generando activación del complemento. Los ACCP pueden unirse a residuos citrulinados de diversas proteínas como fibronectina, histonas, fibrinógeno y colágeno tipo II, los tejidos donde se lleva a cabo la activación son inciertos, pero el pulmón es un fuerte candidato que participa en el proceso de citrulinización en mucosas sobre todo en pacientes fumadores. Los ACCP pueden ser detectados 5 a 10 años antes de la manifestación clínica de la AR, periodo llamado “pre-AR”, con el pasar de los años, la concentración de ACCP aumentan, especialmente antes del debut de los síntomas articulares. (Smolen et al., 2016)

Epidemiología

La AR tiene una incidencia del 0.5-1% a nivel global, con predominio en mujeres en una relación mujer: hombre (2-3:1), mientras que en México se reporta una prevalencia del 1.6% en adultos y una relación 6:1 con predominio en mujeres. Presenta un pico entre la quinta y sexta década de la vida, el antecedente en familiares de primer grado incrementa el riesgo

de desarrollar AR de 3 a 5 veces más, confiriendo una heredabilidad estimada del 40-65% en AR sero-positiva. (Cardiel et al., 2014; McInnes & Schett, n.d.)

Presentación Clínica

La AR es una artritis poliarticular, simétrica, bilateral, la presentación característica se da con dolor e hinchazón de las articulaciones de manos y pies, predominio matutino, duración de al menos 30 minutos que puede extenderse hasta horas, el edema afecta principalmente articulaciones del carpo, metacarpofalángicas (MCP) e interfalángicas proximales (IFP), excepcionalmente afecta interfalángicas distales. Puede afectar pequeñas (muñeca, MCP, MTF, IFP) y grandes articulaciones (tobillo, rodilla, codo, hombro). Cuando no se brinda un tratamiento de manera oportuna pueden agregarse manifestaciones extra articulares, siendo los nódulos reumatoides lo más frecuente, u otras más graves como vasculitis sistémica o enfermedad pulmonar intersticial. (Aletaha & Smolen, 2018b)

Diagnóstico

No existen criterios diagnósticos para AR, sin embargo; en 2010 el Colegio Americano de Reumatología (ACR) y la liga europea contra el reumatismo (EULAR) plantearon nuevos criterios de clasificación, donde se requiere al menos una articulación clínicamente inflamada en ausencia de otra enfermedad que explique dicho proceso más 6 de 10 puntos del sistema de clasificación (Tabla 1). Estos nuevos criterios presentan una sensibilidad del 82% y una especificidad del 61%, 11 % más sensibles y 4% menos específicos, en comparación con los criterios de 1987. (Aletaha & Smolen, 2018b)

Evaluación de actividad de la enfermedad.

Existen diversas escalas para evaluar la actividad de la enfermedad que han sido desarrolladas, sin embargo, el ACR recomienda el uso del DAS-28 (Disease activity score) como estándar de oro para medir actividad en los pacientes con AR. (Janke et al., 2022)

Tabla 1. Criterios de Clasificación ACR 2010	
Clasificación	Puntos
Distribución articular (0-5 puntos)	
1 articulación grande	0
2-10 articulaciones grandes	1
1-3 articulaciones pequeñas	2
4-10 articulaciones pequeñas	3
>10 articulaciones pequeñas	5
Serología (0-3 puntos)	
FR y ACPA negativos	0
Títulos bajos de FR o títulos bajos de ACPA	2
Títulos elevados de FR o títulos elevados ACPA	3
Duración de Síntomas (0-1 punto)	
< 6 semanas	0
≥ 6 semanas	1
Reactantes de Fase Aguda (0-1 punto)	
PCR normal o VSG normal	0
PCR elevado o VSG elevada	1
Abreviaciones: ACPA (Anticuerpos anti péptido citrulinado), PCR (proteína C reactiva), VSG (Velocidad de sedimentación globular), FR (Factor reumatoide).	

El puntaje de actividad de la enfermedad (Disease Activity Score -DAS-) fue publicado en 1990 procedente de un estudio realizado en 113 pacientes con reciente diagnóstico de AR, el puntaje inicial contenía variables objetivas y subjetivas: conteo de 44 articulaciones, valores séricos de velocidad de sedimentación globular (VSG) y la salud general del paciente (GHS), esta última evaluada en escala visual de 0 a 100. Posteriormente se creó una versión más pequeña, fácil y rápida de DAS, donde solo se incluían los valores de VSG o proteína C reactiva (PCR), el GHS (escala visual, puntaje 0-100), y la evaluación de 28 articulaciones de extremidades superiores (manos, muñecas, codos, hombros) y rodillas, otorgando un punto por cada articulación dolorosa o inflamada, dicha escala fue nombrada DAS-28 y actualmente es la más utilizada para evaluar la actividad de AR (Tabla 2). (Buzatu & Moots, 2019)

Existe una nueva escala denominada Multi-Biomarker Disease Activity (MBDA), desarrollada para medir la actividad de la enfermedad que utiliza 12 biomarcadores séricos entre los que se encuentran: NTF, IL-6, EGF, TNFRI, VCAM-1, entre otros, puntuada de 0 a 100. Utilizando un metanálisis que incluyó 3242 mediciones de MBDA, se encontró una correlación moderada entre la puntuación obtenida de MBDA y DAS-28 PCR ($r=0,41$) y DAS-28 VCG ($r=0,48$), siendo las correlaciones más fuertes observadas en comparación con otras escalas de actividad de la enfermedad. Sin embargo, DAS-28 sigue siendo el estándar de oro aprobado por ACR y EULAR para evaluar actividad de la AR, además de que la escala MBDA representa un método poco accesible. (Janke et al., 2022; Wilke, 2019)

EULAR ha desarrollado criterios de respuesta a tratamiento usando DAS-28 (Tabla 3), una buena respuesta es definida como un descenso en DAS28 > 1.2 y una puntuación actual de DAS28 de baja actividad ($DAS28 < 3.2$), respuesta moderada una reducción en DAS28 entre 0.6 y 1.2 y puntuación actual DAS28 en rango de actividad moderada ($>3.2, < 5.1$). Si la respuesta se mantiene durante los primeros tres meses de tratamiento, este debe continuarse, si no, debe escalarse. (Buzatu & Moots, 2019)

Tabla 2. Grados de Actividad AR según DAS28

Grado	Puntaje DAS28
Remisión	≤ 2.6
Actividad Leve	$> 2.6 - \leq 3.2$
Actividad Moderada	$> 3.2 - \leq 5.1$
Actividad Grave	> 5.1

Tabla 3. DAS28 - Criterios EULAR respuesta a tratamiento

DAS 28		Δ DAS28		
		> 1.2	$> 0.6 - \leq 1.2$	≤ 0.6
Evaluación actual				
$> 2.6 - \leq 3.2$	Actividad leve	Buena respuesta	Respuesta moderada	Sin respuesta
$> 3.2 - \leq 5.1$	Actividad moderada	Respuesta moderada	Respuesta moderada	Sin respuesta
> 5.1	Actividad grave	Respuesta moderada	Sin respuesta	Sin respuesta

Manifestaciones sistémicas

La artritis reumatoide se ha asociado con aumento de los eventos cardiovasculares (CV) como infarto agudo al miocardio, enfermedad vascular cerebral e insuficiencia cardiaca, el aumento en la tasa de incidencia de estos eventos no es asociados a los factores de riesgo CV tradicionales o al uso de glucocorticoides, sino a las vías inflamatorias de la AR, donde se involucran citocinas (IL-6, TNF- α), reactantes de fase aguda, IC y alteraciones en el perfil lipídico. La inflamación en la AR también daña al cerebro, (fatiga y reducción en la función cognitiva), hígado (anemia de enfermedad crónica, producción de reactantes agudos), pulmones (inflamación y fibrosis), glándulas exocrinas (Sjögren secundario), músculos (sarcopenia) y hueso (osteoporosis). (McInnes & Schett, n.d.)

Tratamiento

La AR es una enfermedad crónica no curable, pero controlable, la base del tratamiento debe ser con algún fármaco anti reumático modificador de la enfermedad (FARME), que por definición es una medicina que inhibe la progresión y daño articular, mejora la funcionalidad física, los signos y síntomas de AR, terapias que solo mejoran síntomas como los anti-inflamatorios no esteroideos (AINES) no frenan la progresión de la enfermedad, por lo que estas drogas deben usarse como adyuvantes a los FARME. (Cardiel et al., 2014)

Los FARME se pueden clasificar en sintéticos y biológicos, lo primeros a su vez pueden subdividirse en: convencionales (metotrexato, leflunomida, sulfasalazina e hidroxicloroquina), y dirigidos (baricitinib, tofacitinib, upadacitinib); por su parte los biológicos se subclasifican por mecanismo de acción (TNFi: adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab; IL-6i: tocilizumab, sarilumab; antiCD20: rituximab). (Smolen et al., 2022)

Las guías de EULAR y ACR recomiendan que el tratamiento en pacientes diagnosticados con AR debe iniciarse a la brevedad con algún fármaco anti reumático modificador de la enfermedad (FARME), ambas guías proponen que en pacientes de novo con enfermedad moderada/grave se inicie metotrexato en monoterapia aunado a un esquema corto de

glucocorticoides (< 3 meses), en caso de contraindicación o intolerancia a metotrexato iniciar con leflunomida o sulfasalazina, si existe mejoría a los 3 meses (disminución al menos del 50% de la actividad) y se logra objetivo a los 6 meses (remisión o actividad leve) se deberá continuar con el FARME inicial con ajuste de dosis. En caso contrario se evaluará si el paciente presenta datos de mal pronóstico (títulos elevados de FR y ACCP, actividad grave, falla a 2 o más FARME), en caso de presentarlos deberá añadirse terapia biológica (considerar inhibidor JAK), caso contrario agregar otro FARME sintético, con una nueva evaluación a los 3 y meses. Si persiste con actividad moderada o grave, cambiar tratamiento biológico. (Diagrama 1) (Fraenkel et al., 2021; Smolen et al., 2022)

Pronóstico

Si existe un tratamiento adecuado, aproximadamente del 75-80% de los pacientes con AR logran remisión o actividad leve.

Paradoja lipídica en AR

El proceso inflamatorio en AR es realmente complejo con un sinnúmero de citocinas involucradas, entre las que se encuentran la interleucina 1 (IL-1), interleucina 6 (IL-6), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), estas citocinas que juegan un papel fundamental en la patogénesis de la AR, tienen así mismo la capacidad de generar un ambiente pro aterogénico, que incluye resistencia a la insulina, dislipidemia característica, estado protrombótico, estrés oxidativo y disfunción endotelial. (Giles et al., 2019a)

La dislipidemia significa aumento del colesterol total o triglicéridos en plasma provocando eventos aterogénicos, dicho aumento en los niveles de lípidos en sangre es consecuencia de la elevación en la producción o disminución en su excreción. Sin embargo, en los pacientes con AR, existe un evento contrasentido en comparación con la población en general nombrado “paradoja lipídica”, donde se encuentran niveles disminuidos de colesterol total (CT), colesterol de alta densidad (HDL-C) y colesterol de baja densidad (LDL-C), esto ocurre en pacientes con enfermedad activa y suelen incrementar con el tratamiento al disminuir la

inflamación sistémica, empero, el primer grupo presenta mayor riesgo CV debido al estado inflamatorio. (Giles et al., 2019b)

Las lipoproteínas en pacientes con AR muestran alteraciones estructurales y funcionalidad limitada, lo que se ha asociado al incremento en el riesgo cardiovascular en dichos pacientes. Algunos estudios del perfil lipídico en pacientes con AR mostraron que el colesterol LDL de ellos estaba gravemente oxidado y glicado con mayor fragmentación de la apolipoproteína B (apo-B) por ende más aterogénico. La glicación de las apolipoproteínas se asocia con una reducción del óxido nítrico y muerte celular, potenciando la progresión de aterosclerosis.

En 2017, la liga europea contra el reumatismo (EULAR) recomendó realizar un tamizaje del riesgo CV en pacientes con AR, al menos una vez cada 5 años y el manejo de los factores de riesgo CV identificados en cada paciente, según las recomendaciones emitidas por EULAR se debe realizar una medición de colesterol total (CT), colesterol de alta densidad (HDL-C) y el cociente de éstos como parte del tamizaje; además recomiendan realizar éstas mediciones en pacientes que muestran actividad de la enfermedad, debido al fenómeno conocido como “paradoja lipídica”. (Venetsanopoulou et al., 2020)

Fármacos en Artritis Reumatoide

Se han realizados diversas investigaciones del impacto que tienen los FARME en la reducción de los eventos cardiovasculares en los pacientes con artritis reumatoide, los más estudiados han sido metotrexato (MTX), inhibidores del factor de necrosis tumoral α (TNFi) y los glucocorticoides, mostrando una reducción del 28% con MTX, 30% con TNFi, pero un aumento del riesgo CV del 47% con el uso de esteroides. (Ozen et al., 2021)

Un ensayo controlado aleatorizado comparó el riesgo de eventos cardiovasculares mayores (infarto agudo al miocardio, evento vascular cerebral) con el uso de Tocilizumab versus Etanercept en pacientes con AR sero-positiva, el estudio incluyó 3080 pacientes, de los

cuales 1542 fueron tratados con inhibidores de IL-6 (dosis 8 mg/kg/mes) y 1538 con anti TNF (dosis 50 mg/semana) con un seguimiento a 3.2 años, el primer grupo reportó una incidencia de 131 eventos, 83 en el grupo de tocilizumab y 78 en el grupo de etanercept; además en el perfil lipídico se observó un incremento del 11.3% de LDL-C, 5.4% de HDL-C y 13.6% de triglicéridos más en pacientes con inhibidor de IL-6 en comparación con aquellos tratados con anti TNF. (Giles et al., 2020a)

Solomon DH y colaboradores, realizaron un ensayo controlado aleatorizado (n=115) en pacientes con AR en tratamiento con metotrexato (dosis ≥ 15 mg/semana), con actividad grave o moderada, candidatos a agregar segundo FARME. Al grupo 1 (n=57) añadieron anti TNF: adalimumab (40 mg/semana) o etanercept (50 mg/semana) y el grupo 2 fue manejado con triple terapia, anexando a MTX: sulfasalazina (2 gr/día) e hidroxicloroquina (400 mg/día). Previo a agregar segundo o tercer FARME se realizó PET/CT para medir la inflamación arterial en aorta y carótidas, se optimizó tratamiento, dando seguimiento por 24 semanas y se llevó a cabo una nueva medición de inflamación arterial mediante mismo método, donde se observó una reducción en ambos grupos: Δ TNFi: -0.24 (SD=0.51), Δ triple FARME: -0.19 (SD=0.51) y en ambos mejoría significativa de la actividad de la enfermedad. (Solomon et al., 2023)

Evaluación de Riesgo Cardiovascular

Se conoce que los pacientes con AR presentan un riesgo cardiovascular elevado; sin embargo, concierne que los algoritmos utilizados para evaluar el riesgo CV en la población en general, desestiman dicho riesgo en los pacientes con AR.

El algoritmo QRisk-3 fue desarrollado por el servicio nacional de salud de Reino Unido en 2017, para estimar el riesgo de presentar un ataque al corazón o un evento vascular cerebral en los próximos 10 años, dentro de los factores evaluados incluye antecedente de diabetes, enfermedad renal crónica, migraña, la etnia; pero algo interesante es que también evalúa el antecedente de artritis reumatoide y el uso de esteroide. (Corrales et al., 2021)

La escala de Framingham es recomendada por el colegio americano de cardiología para la estimar el riesgo a 10 años de sufrir cualquier evento cardiovascular, pero subestima el riesgo CV en la población con artritis reumatoide, por lo que EULAR recomienda multiplicar el resultado del riesgo CV obtenido mediante la escala de Framingham por 1.5 en pacientes con AR. (Dessein et al., 2016)

Antecedentes Específicos

Autor(es)/Año	Metodología	Resultados	Conclusiones
<p>Gulsen Ozen; et al. 2020</p>	<p>Pacientes con AR, evaluados para detectar eventos CV Los FARME se clasificaron en 7 grupos mutuamente excluyentes: sintéticos; TNFi; abatacept (ABA); rituximab; tocilizumab; anakinra; y tofacitinib.</p>	<p>Se identificaron 1.801 eventos CV en 18.754 pacientes con AR. Reducción del riesgo de ECV con TNFi (HR 0,81, IC 95 % 0,71–0,93) y ABA (HR 0,50, IC 95 % 0,30–0,83) en comparación con FARMES. Uso de metotrexato (MTX) se asoció con una reducción del riesgo de ECV; IC del 95 %: 0,70 a 0,99].</p>	<p>ABA y TNFi se asociaron con un menor riesgo de ECV. Optimizar la dosis de MTX puede mejorar los resultados cardiovasculares en pacientes con AR.</p>
<p>Jon T. Gules, MD MPH; et al; 2019</p>	<p>Pacientes con AR agrupados en 4 estudios de cohortes de ECV (n = 546) se compararon con controles sin AR. Se compararon las diferencias en las puntuaciones de Agatston del calcio arterial coronario (CAC) entre los grupos de AR y control en todos los estratos de LDL-C.</p>	<p>Aquellos con LDL-C bajo (LDL-C <70 mg/dL), las puntuaciones de CAC fueron 3 veces más altas para los pacientes con AR en comparación con los controles (18,6 frente a 4,6, p<0,001). De manera similar, el 32% de los pacientes con AR y C-LDL alto tenían una puntuación CAC ≥100 unidades Agatston en comparación con sólo el 7% de los controles en el mismo estrato de C-LDL (OR=5,97; p<0,001).</p>	<p>Los pacientes con AR y niveles bajos de LDL-C pueden representar un grupo apropiado para una mayor detección y prevención de la ECV aterosclerótica</p>
<p>Giles, Jon T; et al; 2020</p>	<p>Ensayo aleatorizado, pacientes con AR seropositiva activa (N=3080), asignados aleatoriamente 1:1 a tocilizumab 8 mg/kg/mes o etanercept 50 mg/semana seguimiento durante un promedio de 3,2 años.</p>	<p>Durante el seguimiento, ocurrieron 83 MACE en el grupo de tocilizumab en comparación con 78 en el grupo de etanercept. El riesgo estimado de MACE para tocilizumab en relación con etanercept fue de 1,05 (IC del 95 % = 0,77, 1,43). Los resultados fueron similares en los análisis de sensibilidad y en el análisis durante el tratamiento.</p>	<p>El ensayo, que proporciona información sobre la seguridad cardiovascular de tocilizumab frente a etanercept, excluyó un riesgo relativo de MACE de 1,43 o superior.</p>
<p>Nathália de Carvalho Sacilotto; et al; 2022</p>	<p>En el estudio (aleatorizado) se inscribieron treinta y cinco pacientes femeninas con AR y 35 mujeres sanas (grupo de control), ambas con bajo riesgo cardiovascular según la puntuación de Framingham. A todos ellos se les realizó estudio USG carotídeo y femoral.</p>	<p>El grupo de AR, el 46% mostró cambios en el USG carotídeo y/o femoral, en comparación con el 14% en el grupo control (p = 0,004). De los USG con anomalías, en el grupo de AR, el 31% de los USG carotídeos y el 81% de los femorales (p = 0,005) mostraron espesor íntima-media y/o placas ateroscleróticas.</p>	<p>El USG carotídeo y, especialmente, el USG femoral son herramientas que pueden utilizarse en la práctica clínica como formas de detectar ECV incluso en su forma asintomática.</p>

Justificación

Los eventos cardiovasculares representan la principal causa de mortalidad en la población con artritis reumatoide, actualmente se sabe que los pacientes con esta enfermedad autoinmune tienen un riesgo cardiovascular incrementado del 1.5-2% respecto a la población en general, así mismo se conoce que el tratamiento mediante fármacos modificadores de la enfermedad (sintéticos o terapia biológica) impactan en el perfil lipídico y por ende disminuye el riesgo de enfermedad cardiovascular.

Existen pocos estudios realizados en población mexicana y ninguno hasta la fecha en el hospital universitario que evalúen el riesgo cardiovascular en pacientes con artritis reumatoide, más aún; que comparen si en nuestra población existe una diferencia en dicho riesgo tras el inicio de la terapia modificadora de enfermedad ya sea sintética o biológica.

El interés de este estudio es determinar el riesgo cardiovascular en los pacientes del Hospital Universitario de Puebla mediante el uso de calculadoras ya validadas y comparar dicho riesgo en el grupo de pacientes que se encuentran en manejo con FARME sintético vs terapia biológica, la medición en ambos grupos permitirá conocer si existe diferencia en el riesgo cardiovascular con el uso de alguna de las dos terapias disponibles en el hospital universitario para el manejo de artritis reumatoide.

Planteamiento del Problema

Existe diferencia del riesgo cardiovascular en pacientes con artritis reumatoide tratados con fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos vs aquellos que se encuentran en terapia biológica, en la población del Hospital Universitario de Puebla.

Se pretende realizar una medición del riesgo CV en pacientes con AR del hospital universitario, utilizando las dos escalas que más se han estudiado para estimar el riesgo CV que presenta esta población. Lo cual permitirá establecer medidas preventivas y optimizar el tratamiento para disminuir la incidencia de eventos cardiovasculares en esta población.

Hipótesis

Hipótesis nula: Los pacientes con artritis reumatoide del hospital universitario de Puebla, tratados con terapia biológica tienen un riesgo cardiovascular más bajo, en comparación con los tratados con fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos.

Hipótesis alterna: No existe diferencia en la disminución del riesgo cardiovascular en pacientes con artritis reumatoide del Hospital Universitario de Puebla tratados con fármacos modificadores de le enfermedad sintéticos vs terapia biológica.

Objetivo General

Comparar el riesgo cardiovascular de los pacientes con artritis reumatoide tratados con FARME sintético y los tratados con terapia biológica, mediante el uso de dos calculadoras: Framingham y Qrisk3.

Objetivos específicos:

- Valorar si la actividad de la enfermedad impacta en el riesgo cardiovascular.
- Evaluar los niveles de Apolipoproteínas en pacientes con artritis reumatoide tratados con fármacos modificadores de la enfermedad vs terapia biológica.
- Evaluar los niveles de reactantes de fase aguda (PCR) en pacientes con artritis reumatoide en tratamiento con FARME vs terapia biológica.
- Comparar el riesgo cardiovascular en pacientes con artritis reumatoide obtenido mediante escala de Framingham vs Qrisk3.

Material y Métodos

Se realizará un estudio transversal, descriptivo para conocer si existe diferencia en el riesgo cardiovascular en pacientes con artritis reumatoide que reciben tratamiento con FARME sintético vs terapia biológica.

Una vez aprobado el protocolo de investigación se realizará la recolección de datos, se recopilarán los datos clínicos de cada paciente requeridos para la evaluación como: sexo, edad, tipo de FARME utilizado. Se solicitará perfil de lípidos que incluya: colesterol total, colesterol HDL, triglicéridos, apolipoproteína A1 y B.

La recolección se realizará con datos obtenidos al momento de la consulta de reumatología.

Se realizará una base de datos en programa Microsoft Excel y posteriormente en SPSSv26.0.

Selección de la Muestra

Se incluirán a pacientes con artritis reumatoide que cumplan con los siguientes criterios

Criterios de Inclusión

- Derechohabientes del Hospital Universitario de Puebla
- Artritis reumatoide que cumpla con criterios de clasificación EULAR/ACR 2010.
- Niveles séricos de Proteína C reactiva reciente (6 meses).
- Perfil de lípidos (Colesterol total, colesterol HDL) y Apolipoproteína A1 y B.

Criterios de Exclusión

- Pacientes menores de 18 años y mayores de 79 años.
- Artritis reumatoide sero-negativa

Criterios de Eliminación

- Pacientes que con cuenten con perfil de lípidos (Colesterol Total, Colesterol HDL) o proteína C reactiva al momento de la consulta o en expediente clínico (últimos 6 meses).

Definición de variables

Variable	Definición Conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Tipo de variable
Sexo	Características sexuales con las que una persona nace. Determinado por la naturaleza.	Identificación del paciente por las características sexuales de nacimiento.	1 hombre 2 mujer	Cualitativa ordinal
Edad	Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento.	Tiempo de vida en años	Años	Cuantitativa discreta
FARME	Fármaco modificador de la enfermedad (sintético, biológico)	Tipo de fármaco utilizado en tratamiento de AR	1 sintético 2 biológico	Cualitativa ordinal
DAS28	Índice de actividad de la enfermedad (objetiva y subjetiva).	Evaluación la actividad de la enfermedad del paciente.	≤ 2.6 Remisión > 2.6 - ≤ 3.2 – Actividad leve > 3.2 - ≤ 5.1 – Actividad moderada > 5.1- Actividad grave	Cualitativa nominal
Riesgo Cardiovascular	Probabilidad que tiene una persona de sufrir una enfermedad cardiovascular (IAM, EVC)	Riesgo cardiovascular según calculadoras Framingham y QRisk3	1 moderado 2 alto 3 muy elevado	Cualitativa nominal
Apolipoproteínas	Proteínas específicas en el transporte de lípidos.	Niveles séricos de Apolipoproteínas (A y B)	1 normal 2 elevado	Cualitativa ordinal
PCR	Proteína producida por el hígado, aumenta en procesos inflamatorios sistémicos.	Niveles de PCR plasmáticos en pacientes con AR.	1 normal 2 elevado	Cualitativa ordinal

Logística

Recursos Humanos

- Investigador: Jesús Alejandro Molina Barreto, médico residente de cuarto año de medicina interna.
- Asesor experto: Dra. Cindy Maldonado García, médico internista y reumatóloga, adscrita al servicio de reumatología.
- Asesor metodológico: Dra. Sonia Gordillo Espíritu, médico internista, jefe de servicio de medicina interna.

Recursos materiales

- Biblioteca digital BUAP
- Expediente clínico de pacientes del Hospital Universitario de Puebla
- Programas: Microsoft Word, Microsoft Excel.
- Softwares: SPSS para análisis estadístico

Recursos Financieros

- No aplica

Cronograma de Actividades

	Abr 2022- feb 2023	Marzo- sep 2023	Sept 2023	Oct 2023	Nov 2023	Dic 2023	Enero 2024	Feb/marzo 2024
Recopilación bibliográfica								
Recolección de datos								
Análisis estadístico								
Presentación de avances								
Correcciones								
Redacción resultados								
Revisión final de tesis								
Presentación de tesis								

Resultados

Se presentaron 105 pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide a la consulta de reumatología del hospital universitario en el periodo comprendido entre marzo y septiembre 2023. De los cuales solo 86 cumplieron con criterios de inclusión, sin embargo, 7 de ellos no contaban con perfil de lípidos requerido para calcular riesgo cardiovascular, por lo que el total de la población se redujo a 79 pacientes: 67 (84.8%) fueron mujeres y 12 (15.2%) hombres, relación 5.5:1 (Tabla 4). De los cuales, 40 (51%) en tratamiento con FARME biológico y 39 (49%) con FARME sintético.

Tabla4.- Distribución por Sexo

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Masculino	12	15,2	15,2	15,2
	Femenino	67	84,8	84,8	100,0
	Total	79	100,0	100,0	

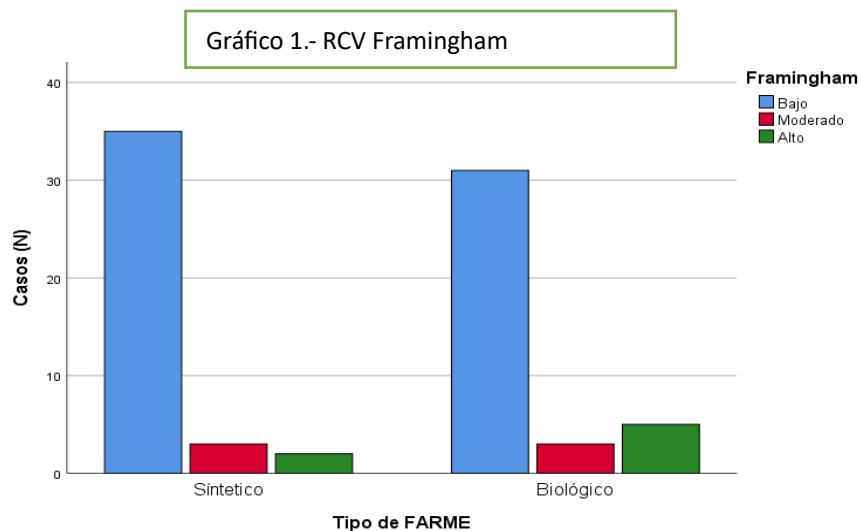
De acuerdo a la distribución por edad, la media fue de 60.73, con una desviación estándar (DE) de ± 13.65 . IC (0.09). Se calculó el riesgo cardiovascular por escala de Framingham (tabla 5, gráfico 1) donde se encontró que en ambos grupos (sintético, biológico) el riesgo CV fue: bajo en el 87.5%, 79.4%; moderado en 7.5%, 7.7%, alto 5.0%, 12.8%; respectivamente. Se realizó prueba estadística de X^2 (Tabla 6), que reportó $p > 0.05$.

Tabla 5. Riesgo CV Framingham

		Framingham			Total
		Bajo	Moderado	Alto	
Tipo de FARME	Sintético	35 (87.5%)	3 (7.5%)	2 (5.0%)	40
	Biológico	31 (79.4%)	3 (7.7%)	5 (12.8%)	39
Total		66	6	7	79

Tabla 6.- Prueba de X² RCV Framingham

	Value	df	Valor de P
Pearson Chi-Square	1.516 ^a	2	.469
Likelihood Ratio	1.558	2	.459
Linear-by-Linear Association	1.334	1	.248
N of Valid Cases	79		



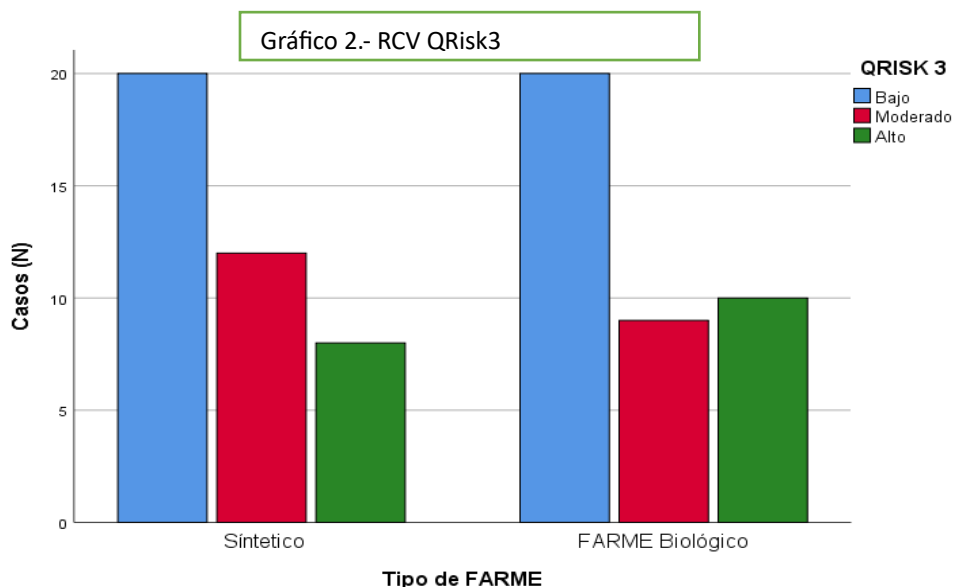
Al realizar la evaluación del riesgo cardiovascular, mediante la calculadora de QRisk3, se obtuvieron los resultados plasmados en la tabla 7/gráfico 2. Nuevamente en ambos grupos, la mayoría de la población presentó un RCV bajo con un porcentaje de 50% y 51.3%, para el grupo de FARME sintético y biológico, respectivamente; en la categoría de moderado los porcentajes fueron 30% y 25.6%, mientras que en RCV alto, los pacientes con FARME sintético presentaron un porcentaje más bajo (20.0%) frente a los tratados con terapia biológica (25.6%). Al realizar el análisis estadístico mediante la prueba de X² (tabla 8), se encontró nuevamente una $p < 0.05$.

Tabla 7.- RCV Q-RISK 3

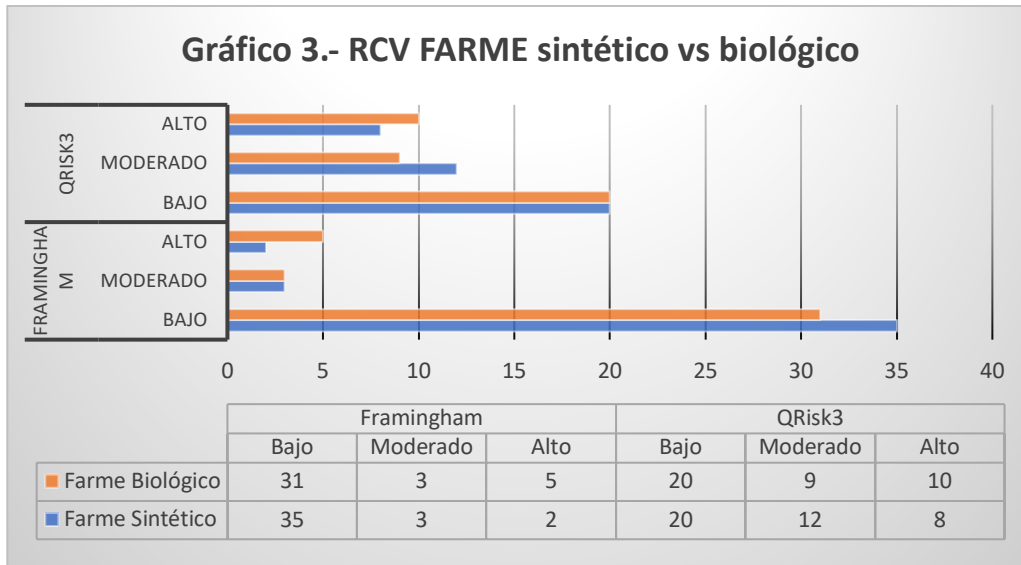
Tipo de FARME		Q-RISK 3			Total
		Bajo	Moderado	Alto	
Tipo de FARME	Sintético	20 (50.0%)	12 (30.0%)	8 (20.0%)	40
	Biológico	20 (51.3%)	9 (23.0%)	10 (25.6%)	39
Total		40	21	18	79

Tabla 8.- Prueba de X² RCV QRisk3

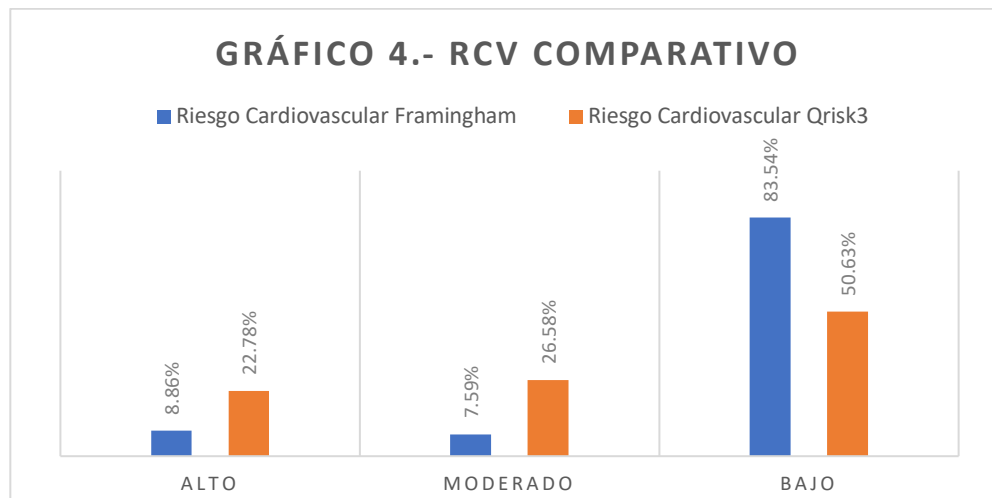
	Value	df	Valor de P
Pearson Chi-Square	.638 ^a	2	.727
Likelihood Ratio	.640	2	.726
Linear-by-Linear Association	.056	1	.812
N of Valid Cases	79		



Al comparar el riesgo cardiovascular de los pacientes en tratamiento con FARME sintético vs biológico se obtuvieron los resultados mostrados en el gráfico 3, donde se puede observar que por ambas calculadoras (Framingham y QRisk3), en nuestra población estudiada, el riesgo cardiovascular no fue inferior en aquellos pacientes con terapia biológica vs FARME sintético, como se planteó en la hipótesis nula. Si bien en ambos grupos, el riesgo bajo fue el que prevaleció, no se evidenció una mayor tasa en el grupo de terapia biológica.

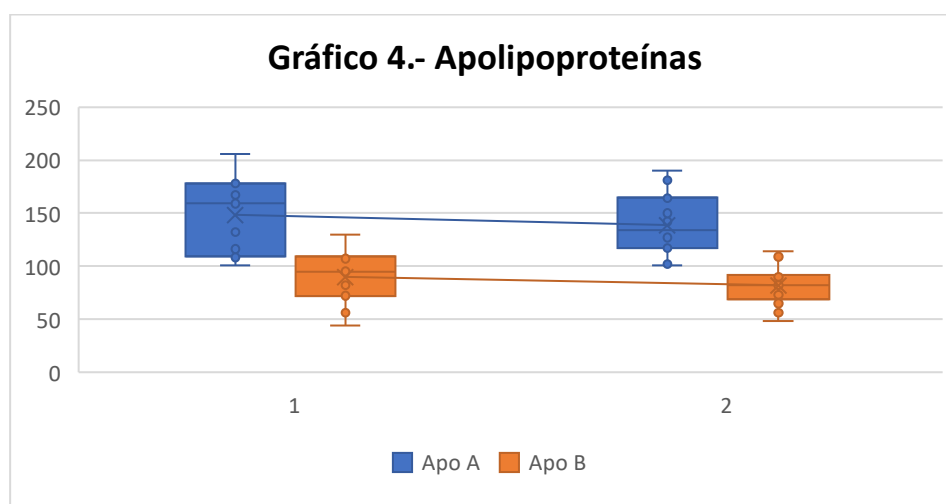


Al comparar el riesgo cardiovascular obtenido por ambas calculadoras, sin estratificación por grupos se encontró que, al utilizar la calculadora de Framingham, el RCV en pacientes con AR es menor que el obtenido por QRisk3 (Gráfico 4). S

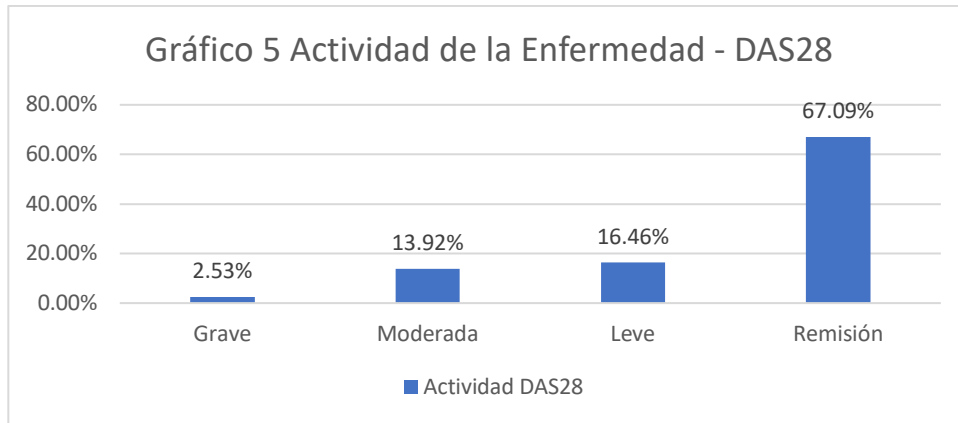


Al realizar el análisis de los niveles de apolipoproteínas (A1 y B) en ambos grupos, se obtuvo que en el grupo 1 (FARME sintético), se encontró una media de: ApoA1 148.23 (DE ± 36.19) y ApoB 89.7 (DE± 25.62), mientras que en el grupo 2 (FARME biológico) los valores fueron: ApoA1 138.47 (DE± 28.04) y ApoB 81.88 (DE± 18.14)

Por lo anterior se concluyó que tanto los pacientes tratados con fármacos sintético como con biológico, se encontraban dentro de los valores normales de Apolipotroteínas, sin embargo; el primer grupo presentó niveles discretamente más elevados en comparación con el segundo. (Gráfico 4)



En cuanto a la actividad de la enfermedad evaluada mediante la escala DAS-28, se determinó que la mayoría de los pacientes se encuentran en remisión. (Gráfico 5). Al realizar la correlación de la actividad de la enfermedad con el riesgo cardiovascular, se encontró que aquellos pacientes con actividad grave, presentaron un RCV más elevado, en comparación con los que se presentaban actividad leve o remisión.



Al realizar la comparación de la actividad de la enfermedad en ambos grupos (grupo 1 – farme sintético, grupo 2 – farme biológico) y el riesgo cardiovascular, se observó que el grupo 2, presentó actividad menor en comparación con el grupo uno, pero ambos con remisión o actividad leve. (Tabla 7 y Gráfico 6)

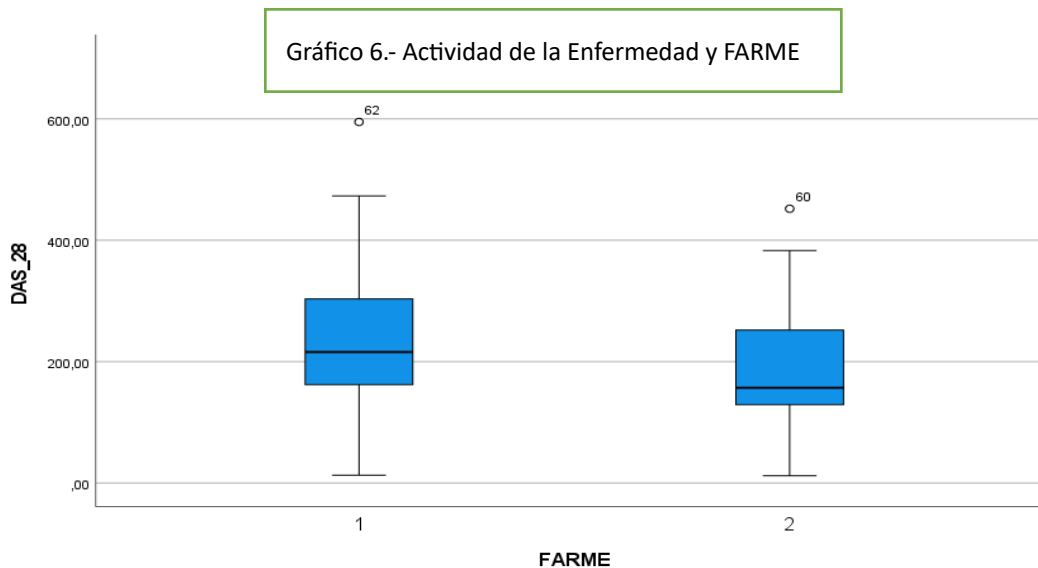
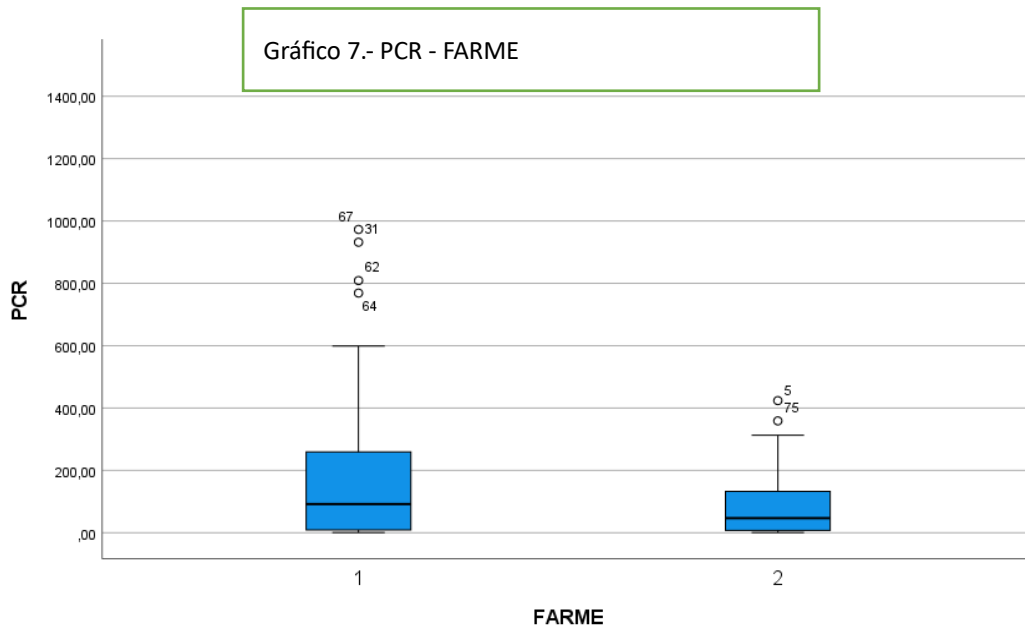


Tabla 7 Pruebas de normalidad

DAS_28	FARME	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
DAS_28	1	,148	40	,028	,911	40	,004
	2	,161	39	,012	,951	39	,089

Respecto al análisis de niveles de proteína C reactiva en ambos grupos de estudio (Gráfico 7), se observaron valores más elevados y variados en el grupo en tratamiento con FARME sintético vs biológico. Sin embargo, en ambos grupos, las concentraciones séricas de PCR se encontraron en su mayoría dentro de la normalidad. En la población de FARME sintético la media fue de 1.06 mg/dL (DE± 2.59), mientras que en la de terapia biológica la media fue de 0.81 mg/dL (DE± 2.38).



Discusión y Conclusiones.

En el presente estudio transversal de 79 pacientes con artritis reumatoide del Hospital Universitario de Puebla, se buscó estimar el riesgo cardiovascular en aquellos pacientes que se encuentran en tratamiento con FARME sintético o biológico, esto mediante dos escalas (Framingham y QRisk3). Posteriormente se compararon los resultados de ambos grupos, concluyendo que los pacientes con AR que se encuentran en tratamiento con FARME biológico no presentan un riesgo cardiovascular más bajo frente a los que se encuentran en manejo con FARME sintético. Por lo que se descarta la hipótesis nula y se acepta la hipótesis alterna.

En nuestra población estudiada, no se encontró diferencia en los niveles de apolipoproteínas al comparar aquellos que se encuentran en tratamiento con fármacos sintéticos o biológicos, lo que si se evidenció es que el control de la actividad de la enfermedad permite mantener en niveles óptimos los niveles de estas proteínas.

En el presente estudio se observó que al utilizar la calculadora Qrisk3, el riesgo cardiovascular se encontraba más elevado al comparar los resultados obtenidos por el test de Framingham; empero, debido al tamaño de la población no se puede generalizar que una calculadora evalúe el RV de una manera más certera que otra, para lo cual se tendrían que llevar a cabo más estudios con una población significativa para poder determinar si una escala es mejor que otra en la determinación del riesgo CV en pacientes con artritis reumatoide.

Al evaluar la actividad de la enfermedad mediante la escala de DAS-28 se observó que la mayoría de los pacientes (83%) se encuentran en adecuado control (remisión o actividad leve), tanto los que se encuentran con fármacos sintéticos y biológicos.

Así mismo, se demostró que la actividad de la enfermedad si está estrechamente relacionada con la elevación del riesgo cardiovascular, así como los marcadores inflamatorios (proteína C reactiva) se observaron elevados en este mismo grupo.

No se encontró diferencia en los niveles de PCR en el grupo de pacientes tratados con FARME sintético en comparación con aquellos que reciben terapia biológica.

Es evidente que la investigación sobre el riesgo cardiovascular en artritis reumatoide se encuentra todavía en etapas iniciales, sin embargo; contamos con escalas a tener en cuenta para medir la probabilidad que tiene esta población de presentar un evento cardiovascular. Hacen falta más estudios para medir el impacto que pudieran tener terapias de prevención primaria como el uso de estatinas, omega 3 o ácido acetilsalicílico en esta población con el objetivo de disminuir la prevalencia de eventos cardiovasculares mayores.

Finalmente, el pilar del tratamiento para la artritis reumatoide siguen siendo los fármacos modificadores de la enfermedad, los cuales en mayor o menor medida también impactan en la calidad de vida, funcionalidad y disminución de eventos cardiovasculares en esta población de pacientes.

Bioética

El proyecto se ajusta a las normas en materia de investigación científica en seres humanos de acuerdo a las declaraciones de Helsinki, Finlandia, junio de 1964 y enmendadas por la 29a Asamblea Médica Mundial Tokio, Japón, octubre de 1975, por la 35ª. Asamblea Médica Mundial Venecia, Italia, octubre de 1983 y por la 41ª. Asamblea Médica Mundial Hong Kong, en septiembre de 1989 con modificación en Edimburgo, Escocia, octubre 2000. Nota de clarificación sobre el párrafo 29 añadida por la Asamblea General, Washington 2002.

De acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud, título segundo de Aspectos Éticos, artículo 17 fracción II, esta investigación se considera de riesgo mínimo.

No se requiere de consentimiento informado, dado que se trata de un estudio que no implica riesgo alguno la participación en el protocolo.

No se obtendrá ningún beneficio económico individual para los participantes, siendo únicamente de índole científica y colectiva, con los hallazgos a obtener.

Se asegura la confidencialidad de la información al encontrarse únicamente en el expediente clínico, de acceso restringido a personal de salud.

Bibliografía

- Aletaha, D., & Smolen, J. S. (2018a). Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis: A Review. In *JAMA - Journal of the American Medical Association* (Vol. 320, Issue 13, pp. 1360–1372). American Medical Association.
<https://doi.org/10.1001/jama.2018.13103>
- Aletaha, D., & Smolen, J. S. (2018b). Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis: A Review. In *JAMA - Journal of the American Medical Association* (Vol. 320, Issue 13, pp. 1360–1372). American Medical Association.
<https://doi.org/10.1001/jama.2018.13103>
- Buzatu, C., & Moots, R. J. (2019). Measuring disease activity and response to treatment in rheumatoid arthritis. In *Expert Review of Clinical Immunology* (Vol. 15, Issue 2, pp. 135–145). Taylor and Francis Ltd. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2019.1559050>
- Cardiel, M. H., Díaz-Borjón, A., Vázquez del Mercado Espinosa, M., Gámez-Nava, J. I., Barile Fabris, L. A., Pacheco Tena, C., Silveira Torre, L. H., Pascual Ramos, V., Goycochea Robles, M. V., Aguilar Arreola, J. E., González Díaz, V., Álvarez Nemegeyi, J., González-López, L. del C., Salazar Páramo, M., Portela Hernández, M., Castro Colín, Z., Xibillé Friedman, D. X., Álvarez Hernández, E., Casasola Vargas, J., ... Espinosa Morales, R. (2014). Actualización de la Guía Mexicana para el Tratamiento Farmacológico de la Artritis Reumatoide del Colegio Mexicano de Reumatología. *Reumatología Clínica*, 10(4), 227–240. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2013.10.006>
- Corrales, A., Vegas-Revenga, N., Atienza-Mateo, B., Corrales-Selaya, C., Prieto-Peña, Di., Rueda-Gotor, J., Portilla, V., Blanco, R., Castañeda, S., Ferraz-Amaro, I., Llorca, J., & González-Gay, M. A. (2021). Combined use of QRISK3 and SCORE as predictors of carotid plaques in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (United Kingdom)*, 60(6), 2801–2807. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa718>
- Dessein, P. H., Corrales, A., Lopez-Mejias, R., Solomon, A., Woodiwiss, A. J., Llorca, J., Norton, G. R., Genre, F., Blanco, R., Pina, T., Gonzalez-Juanatey, C., Tsang, L., & Gonzalez-Gay, M. A. (2016). The framingham score and the systematic coronary risk evaluation at low cutoff values are useful surrogate markers of high-risk subclinical atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Journal of Rheumatology*, 43(3), 486–494. <https://doi.org/10.3899/jrheum.150510>
- Entezami, P., Fox, D. A., Clapham, P. J., & Chung, K. C. (2011). Historical Perspective on the Etiology of Rheumatoid Arthritis. In *Hand Clinics* (Vol. 27, Issue 1, pp. 1–10).
<https://doi.org/10.1016/j.hcl.2010.09.006>
- Fraenkel, L., Bathon, J. M., England, B. R., St.Clair, E. W., Arayssi, T., Carandang, K., Deane, K. D., Genovese, M., Huston, K. K., Kerr, G., Kremer, J., Nakamura, M. C., Russell, L. A., Singh, J. A., Smith, B. J., Sparks, J. A., Venkatachalam, S., Weinblatt, M. E., Al-Gibbawi, M., ... Akl, E. A. (2021). 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care and Research*, 73(7), 924–939.
<https://doi.org/10.1002/acr.24596>
- Giles, J. T., Sattar, N., Gabriel, S., Ridker, P. M., Gay, S., Warne, C., Musselman, D., Brockwell, L., Shittu, E., Klearman, M., & Fleming, T. R. (2020). Cardiovascular Safety of

- Tocilizumab Versus Etanercept in Rheumatoid Arthritis: A Randomized Controlled Trial. *Arthritis and Rheumatology*, 72(1), 31–40. <https://doi.org/10.1002/art.41095>
- Giles, J. T., Wasko, M. C. M., Chung, C. P., Szklo, M., Blumenthal, R. S., Kao, A., Bokhari, S., Zartoshti, A., Stein, C. M., & Bathon, J. M. (2019a). Exploring the Lipid Paradox Theory in Rheumatoid Arthritis: Associations of Low Circulating Low-Density Lipoprotein Concentration With Subclinical Coronary Atherosclerosis. *Arthritis and Rheumatology*, 71(9), 1426–1436. <https://doi.org/10.1002/art.40889>
- Giles, J. T., Wasko, M. C. M., Chung, C. P., Szklo, M., Blumenthal, R. S., Kao, A., Bokhari, S., Zartoshti, A., Stein, C. M., & Bathon, J. M. (2019b). Exploring the Lipid Paradox Theory in Rheumatoid Arthritis: Associations of Low Circulating Low-Density Lipoprotein Concentration With Subclinical Coronary Atherosclerosis. *Arthritis and Rheumatology*, 71(9), 1426–1436. <https://doi.org/10.1002/art.40889>
- Huang, J., Fu, X., Chen, X., Li, Z., Huang, Y., & Liang, C. (2021). Promising Therapeutic Targets for Treatment of Rheumatoid Arthritis. In *Frontiers in Immunology* (Vol. 12). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.686155>
- Hyndman, I. J. (2017a). Rheumatoid arthritis: past, present and future approaches to treating the disease. *International Journal of Rheumatic Diseases*, 20(4), 417–419. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.12823>
- Hyndman, I. J. (2017b). Rheumatoid arthritis: past, present and future approaches to treating the disease. *International Journal of Rheumatic Diseases*, 20(4), 417–419. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.12823>
- Janke, K., Kiefer, C., McGauran, N., Richter, B., Krause, D., & Wieseler, B. (2022). A systematic comparison of different composite measures (DAS 28, CDAI, SDAI, and Boolean approach) for determining treatment effects on low disease activity and remission in rheumatoid arthritis. *BMC Rheumatology*, 6(1). <https://doi.org/10.1186/s41927-022-00314-7>
- McInnes, I. B., & Schett, G. (n.d.). *The Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis*.
- Ozen, G., Pedro, S., & Michaud, K. (2021). The risk of cardiovascular events associated with disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Journal of Rheumatology*, 48(5), 648–655. <https://doi.org/10.3899/jrheum.200265>
- Radu, A. F., & Bungau, S. G. (2021). Management of rheumatoid arthritis: An overview. In *Cells* (Vol. 10, Issue 11). MDPI. <https://doi.org/10.3390/cells10112857>
- Smolen, J. S., Aletaha, D., & McInnes, I. B. (2016). Rheumatoid arthritis. In *The Lancet* (Vol. 388, Issue 10055, pp. 2023–2038). Lancet Publishing Group. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30173-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30173-8)
- Smolen, J. S., Landewé, R. B. M., Bergstra, S. A., Kerschbaumer, A., Sepriano, A., Aletaha, D., Caporali, R., Edwards, C. J., Hyrich, K. L., Pope, J. E., De Souza, S., Stamm, T. A., Takeuchi, T., Verschueren, P., Winthrop, K. L., Balsa, A., Bathon, J. M., Buch, M. H., Burmester, G. R., ... Van Der Heijde, D. (2022). EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 82(1), 3–18. <https://doi.org/10.1136/ard-2022-223356>
- Solomon, D. H., Giles, J. T., Liao, K. P., Ridker, P. M., Rist, P. M., Glynn, R. J., Broderick, R., Lu, F., Murray, M. T., Vanni, K., Santacroce, L. M., Abohashem, S., Robson, P. M., Fayad, Z.,

- Mani, V., Tawakol, A., & Bathon, J. (2023). Reducing cardiovascular risk with immunomodulators: A randomised active comparator trial among patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, *82*(3), 324–330.
<https://doi.org/10.1136/ard-2022-223302>
- Venetsanopoulou, A. I., Pelechas, E., Voulgari, P. V., & Drosos, A. A. (2020). The lipid paradox in rheumatoid arthritis: the dark horse of the augmented cardiovascular risk. In *Rheumatology International* (Vol. 40, Issue 8, pp. 1181–1191). Springer.
<https://doi.org/10.1007/s00296-020-04616-2>
- Wilke, W. S. (2019). Is a Fundamental Change in the Interpretation of Rheumatoid Arthritis Disease Activity Necessary? *Journal of Clinical Rheumatology*, *25*(6), 272–277.
<https://doi.org/10.1097/RHU.0000000000000937>