

Tipo de tratamiento para Artritis Reumatoide y su asociación con el Riesgo Cardiovascular en los Hospitales Enrique Garcés y Carlos Andrade Marín de la ciudad de Quito

Dra. Priscila Pérez Vinueza

Postgrado de Medicina Interna Pontificia Universidad Católica, Quito-Ecuador

Enviado: 18-09-2015 | Aceptado: 04-05-2016

Resumen

Introducción: La Artritis Reumatoide es una enfermedad autoinmune, sistémica y multifactorial que provoca daño crónico progresivo e importante discapacidad, junto a un aumento significativo del riesgo cardiovascular, respecto de la población general. El objetivo del estudio fue determinar la asociación entre el tipo de tratamiento y el riesgo cardiovascular.

Materiales y métodos: Estudio de corte transversal que incluyó 70 pacientes con Artritis reumatoidea, rango de edad: 25-84 años. El riesgo cardiovascular fue calculado con el score QRISK-2; el grado de actividad de la enfermedad por medio del índice DAS 28 y el tipo de tratamiento administrado.

Resultados: Los datos demográficos fueron similares entre los pacientes del Hospital Carlos Andrade Marín y del Hospital Enrique Garcés. El mayor porcentaje de pacientes estuvo en remisión y solo 14.6% de estos presentaban actividad alta. No se encontró asociación entre la actividad reumática, medida con el DAS-28 y el riesgo cardiovascular medido con el QRISK-2. Hubo una débil asociación entre el tratamiento combinado (DMARD + corticoide + AINES) y el riesgo cardiovascular, de nivel bajo, en pacientes del Hospital Carlos Andrade Marín (OR= 5.9 (IC 95%: 1.1 – 33.2).

Discusión: La asociación entre el tipo de tratamiento y el riesgo cardiovascular no se replica con el grado de inflamación. Los riesgos estuvieron relacionados con la edad, el nivel de estudios, adherencia al tratamiento y comorbilidades.

Palabras claves: Artritis reumatoidea, antiinflamatorios.

Abstract

Introduction: Rheumatoid Arthritis is a systemic autoimmune disease leading to chronic progressive damage and significant disability, which also increases the cardiovascular risk by comparison to the general population. The aim of this study was to determine the association between treatments and cardiovascular risk.

Methods: Cross sectional study that included 70 subjects diagnosed with rheumatoid arthritis, with an age range 25 to 84 year-old. Patients, who met the inclusion criteria were assessed the cardiovascular risk using QRISK-2 score. Disease activity was assessed by using DAS-28 for each type of treatment.

Results: Patients from both hospitals, Carlos Andrade Marín and Enrique Garcés had similar demographic data. Most chosen patients were in remission of their disease and only a few had rheumatic activity. There was not association between rheumatic activity, assessed by DAS -28, and Cardiovascular Risk, measured by QRISK-2. Though, we found a significant association between treatment (DMARD + corticoid + AINE's) with Low-Cardiovascular risk in hospital patients (OR: 5.9; 95%CI: 1.1, 33.2).

Discussion: There were significant differences between the type of treatment and the cardiovascular risk. No association was found between cardiovascular risk and inflammation, though, there was a strong relationship with age, (>65 years-old), education level and comorbidities.

Keywords: Rheumatoid Arthritis, Anti-inflammatory agents.

Introducción

La Artritis Reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune sistémica y multifactorial que afecta el 0.5%-1% de la población adulta¹. Se caracteriza por la inflamación crónica de las articulaciones que provoca dolor, daño articular progresivo e irreversible, desembocando en deterioro funcional, disminución de la calidad de vida y mortalidad prematura. Debido a su gravedad y prevalencia ha sido un modelo útil en el estudio de las enfermedades inflamatorias y autoinmunes².

Los factores de riesgo más destacados incluyen susceptibilidad genética, factores socio demográficos y hábitos de vida, sumado también a agentes infecciosos. El locus HLA-DRB1 es el más estudiado y a quien se le atribuye el mayor porcentaje de riesgo para expresión de la enfermedad³, su asociación al tabaquismo y posterior citrulinización de proteínas, sobre todo a nivel pulmonar daría inicio al proceso inflamatorio, de ahí que se ha observado que existe 20 veces más la expresión de los Anticuerpos Anti-

CCP en estos pacientes⁴. Existen otros factores como los polimorfismos, la presencia de autoanticuerpos, estados proinflamatorios, manifestaciones extra-articulares, una actividad alta de la enfermedad, el tiempo de evolución y fármacos relacionados como los glucocorticoides entre otros⁵.

El debut de la AR precede al inicio de la enfermedad (>1 año) por lo que ésta se caracterizaría por un estado inflamatorio previo⁶ indicio de esto es la presencia de múltiples patologías cardiovasculares al momento del diagnóstico de AR⁷, estando a la par de enfermedades con importante afección cardiovascular como la Diabetes⁸.

El proceso de daño expresado en la Aterosclerosis (AT) inicia con la Disfunción Endotelial, que va a en relación con la predisposición genética más los factores de riesgo tradicionales y no tradicionales a lo que se asocia un cambio a inmunidad específica en individuos con predisposición y posterior citrulinización de proteínas y formación de anticuerpos. A estos se suman altas concentraciones de Angiotensina II, la hipertrofia muscular, el aumento de las resistencias periféricas y la presencia de LDL oxidado que produce el daño en el endotelio con un aumento de su afinidad por leucocitos y plaquetas circulantes mediante la expresión de moléculas de adhesión celular Moléculas de adhesión vascular (VCAM) o intercelular Moléculas de adhesión intercelular (ICAM-1) más citoquinas inflamatorias^{9,10}.

Los factores asociados entre la AR y el RCV pueden ser clásicos como el tabaquismo, hipertensión, dislipidemia, obesidad, diabetes y los no tradicionales entre los que se mencionan los propios de la AR con su génesis multifactorial¹, sin embargo existe un incremento de los eventos cardiovascular y neurovascular en pacientes con enfermedades autoinmunes que no solamente puede ser explicado por la genética y factores antes mencionados¹¹.

Debido a la necesidad de la estimación del RCV en estos pacientes, se impulsó la aplicación de scores de riesgo, de ahí que se ha aplicado diferentes aproximaciones como: Framingham, ATP III, SCORE, Reynolds y posteriormente QRISK, QRISK-2, JBS3¹², siendo posteriormente parte de las recomendaciones de las sociedades reumatólogicas como la ACR y la EULAR que sugirieron el uso de constantes terapéuticas para equiparar el riesgo con aquellos que no padecían esta enfermedad¹³. De estos, los únicos que incluyen a la AR como variable es el JBS3 y el QRISK-2, por lo que se seleccionó este último ya que además toma en cuenta el medio socioeconómico, acceso a sistemas de salud primario y de especialidad, y minorías étnicas¹⁴.

Debido a estos antecedentes, este estudio tiene como objetivo principal determinar la asociación entre el tipo de tratamiento para AR y el RCV y como secundarios determinar la asociación entre el grado de actividad en AR y el RCV y determinar el perfil del paciente de acuerdo al grado de severidad de la AR y el RCV.

Materiales y métodos

Estudio transversal analítico con muestreo no probabilístico propensivo en pacientes entre 25 y 84 años con diagnóstico de AR de acuerdo a los criterios

de la ACR/EULAR 2010 que se encontraban asistiendo regularmente a la consulta externa del Servicio de Reumatología del Hospital Enrique Garcés y del Hospital Carlos Andrade Marín de la ciudad de Quito, entre septiembre a noviembre del 2014.

Dentro de los criterios de inclusión se tomó en cuenta pacientes con diagnóstico de AR, que se encontraban al día con sus controles por los servicios de Reumatología seleccionados y que fueran mayores de 25 años.

Dentro de los criterios de exclusión se encontraron mujeres embarazadas, pacientes con AR en condición “overlap” con otras patologías autoinmunes, pacientes con antecedentes de angina, infarto del miocardio o Enfermedad Cerebro-vascular, pacientes con otras enfermedades autoinmunes, pacientes que no cumplan criterios de inclusión y aquellos que no acepten firmar el consentimiento informado.

La recolección de las variables se la hizo mediante una encuesta durante la atención en la consulta externa y se complementó en la post-consulta. Este proceso iniciaba con una explicación de la naturaleza del estudio y posterior firma del consentimiento informado instrumento aprobado por el Comité de ética e Investigación en cada centro hospitalario donde se realizó el estudio.

Se obtuvieron datos de medidas antropométricas tomadas por personal entrenado, para lo que se utilizó instrumentos estandarizados y validados en cada centro, como básculas, tallímetros, tensímetros, fonendoscopios, etc.

Las variables se obtuvieron mediante una encuesta realizada en base a la información sociodemográfica (edad, etnia, nivel de estudios), medidas antropométricas (peso, talla, IMC), tensión arterial, hábitos, uso de fármacos (**Tabla 1**) y adherencia, antecedentes cardiovasculares personales y familiares incluidos en el score QRISK-2, índice de actividad AR por DAS-28, además de la recolección de los resultados de laboratorio que incluían marcadores inflamatorios (VSG - PCR) y perfil lipídico.

Tabla 1. Registro de fármacos utilizados por los pacientes en el estudio de AR y RCV

Analgésicos	AINES	Corticoterapia	DMARDS	Biológicos
Paracetamol	Ibuprofeno	Prednisona	Metotrexate	Infliximab
Tramadol	Ketorolaco	Daflazacort	Leflunomide	Etanercept
	Diclofenaco		Sulfasalazina	Rituximab
	Naproxeno		Cloroquina	
			Hidroxicloroquina	
			Azatioprina	
			Ciclofosfamida	
			Ciclosporina	

Para la realización de los exámenes de laboratorio se utilizaron en los hospitales los siguientes equipos: IMMAge® 800, SIEMENS Dimensions RL Chemistry Analyzer, Dimension® AHDL-HDL, HITACHI Modular P800 CHEMISTRY ANALYZER.

Para el cálculo del RCV mediante QRISK- 2 se utilizó la calculadora de riesgo cardiovascular QRISK-2, disponible online, con libre acceso, en el dominio <http://qrisk.org>, que corresponde a la probabilidad de presentar un evento cardiovascular o cerebrovascular a 10 años. La clasificación del RCV con este score se divide en 4 categorías: ≤ 10% Bajo, 10%-15% Moderado, 15%-20% Alto y > 20% Muy alto.

Análisis estadístico:

De los datos de 70 participantes, las variables cualitativa se presentan como proporciones. Para analizar la asociación entre AR, RCV y sus covariables se empleó regresión logística, tomando en cuenta las combinaciones farmacológicas y la estratificación por hospital de procedencia. Se calculó la correlación entre la actividad de la AR medida con el índice DAS-28 y el RCV medido por QRISK- 2. Un valor de $P < 0.05$ se consideró significativo. Los análisis se realizaron con el paquete estadístico Stata v.13.

RESULTADOS

Las características sociodemográficas, hábitos y comorbilidad de los pacientes del estudio por cada hospital se presentan en la tabla 2 y 3. Del total de la muestra (70) se encontró que el 90% eran mujeres, mestizas con estudios superiores o carrera técnica y la edad promedio 55 años. El IMC de los participantes fue $26.9 (\pm 4.6) \text{ kg/m}^2$ La mayoría de pacientes no registró hábitos alcohólicos (88%) ni tabáquicos (51.4%), sin embargo, casi todos los que admitieron consumo de alcohol (7.1%) fueron varones. Con respecto al tabaquismo, el 40% de los pacientes se declararon exfumadores y solo 8% eran fumadores activos. Del total de la población estudiada 22% presentaban hipertensión y 60 % dislipidemia.

Tabla 2. Características de la población de estudio

Factores sociodemográficos	
Edad, media (DE)	55.2 (14.0)
Sexo, (%)	
Hombre	7 (10.0)
Mujer	63 (90.0)
Etnia, (%)	
Mestizo	65 (92.8)
Indígena	5 (7.2)
Nivel de estudios, (%)	
Primaria o ninguna	24 (34.3)
Secundaria	19 (27.1)
Universidad o Carrera técnica	27 (38.6)
Índice de masa corporal kg/m^2 , media (DS)	26.9 (4.6)
Hábitos	
Consumo de Alcohol, (%)	
Nunca	62 (88.6)
Ex-bebedor	3 (4.3)
Bebedor	5 (7.1)

Hábito Tabáquico, (%)

Nunca	36 (51.4)
Ex-fumador	28 (40.0)
Fumador	6 (8.6)

Comorbilidad, (%)

Hipertensión arterial	16 (22.9)
Dislipidemia	42 (60.0)

DE: Desviación estándar, % Porcentaje

Fuente: Autora

Tabla 3. Características de los sujetos de estudio según el Hospital de procedencia.

	Características sociodemográficas		P
	Hospital Carlos Andrade Marín (HCAM)	Hospital Enrique Garcés (HEG)	
Edad, promedio (DE)	53.5 (14.2)	57.5 (13.5)	0.23
18 -44	14 (34.1)	2 (6.9)	
45 – 64	14 (34.1)	19 (65.5)	
≥65	13 (31.7)	8 (27.6)	
Sexo			
Hombre	5 (12.2)	2 (6.9)	0.74
Mujer	36 (87.8)	27 (93.1)	
Etnia			
Mestizo	41 (100)	24 (82.7)	0.02*
Indígena	0 (0.0)	5 (17.2)	
Nivel de Estudios			
Primaria o menos	8 (19.5)	16 (55.2)	
Secundaria	11 (26.8)	8 (27.6)	0.0001*
Universidad o Carrera técnica	22 (53.7)	5 (17.2)	
Índice de masa corporal n(%)			
≤ 25	17 (41.4)	7 (24.1)	
25 -30	16 (39.0)	13 (44.8)	0.08
> 30	8 (19.5)	9 (31.3)	
Hábitos			
Consumo de Alcohol, (%)			
Nunca Bebedor	37 (90,2)	25 (86.2)	
Ex-bebedor	1 (2.4)	2 (6.9)	0.62
Bebedor	3 (7.3)	2 (6.9)	
Hábito Tabáquico, (%)			
Nunca y exfumador	27 (42.2)	37 (57.8.4)	0.67
Fumador	2 (6.9)	4 (9.8)	

*p<0.05

Fuente: Autora: Priscila Pérez V.

Entre las características clínicas (Tabla 4) el grado de actividad de la enfermedad muestra que la mayoría de pacientes estaban en remisión, en segundo lugar estaban aquellas con actividad moderada, seguidas por las mujeres con leve actividad reumática (15.7%) y una minoría con actividad alta.

Tabla 4. Características clínicas según el hospital de procedencia

	Características Clínicas		
	Hospital Carlos Andrade Marín	Hospital Enrique Garcés	P
DAS-28, (%)			
Remisión	18 (43.9)	12 (41.4)	
Leve	2 (4.9)	9 (31.0)	0.19
Moderada	15 (36.6)	8 (27.6)	
Alta	6 (14.6)	0 (0.0)	
QRISK-2, media (DE)	7.4 (7.2)	12.0 (11.6)	0.04*
Índice aterogénico, (%)			
Bajo	30 (73.2)	16 (55.2)	
Moderado	11 (26.8)	9 (31.0)	0.01**
Alto	0 (0.0)	4 (13.8)	
Comorbilidad, (%)			
Hipertensión arterial	6 (14.6)	6 (20.6)	0.766
Dislipidemia	18 (62.1)	24 (58.5)	
Tiempo de evolución de la enfermedad, media (DE)	11.8 (10.1)	11.0 (9.7)	0.733

*P<0.05, **X² tendencia P<0.0001

Fuente: Autora: Priscila Pérez V.

El índice aterogénico fue mayor en los pacientes del HCAM comparado con el de los pacientes del HEG (p=0.03). No hubo diferencia en cuanto a comorbilidades ni en el tiempo de evolución de los dos grupos de pacientes. También hubo diferencia en cuanto a la adherencia al tratamiento (HCAM: 85%; HEG:69%). La correlación entre el DAS-28 y el QRISK-2 fue muy baja ($r = 0.06$). **Figura 1.**

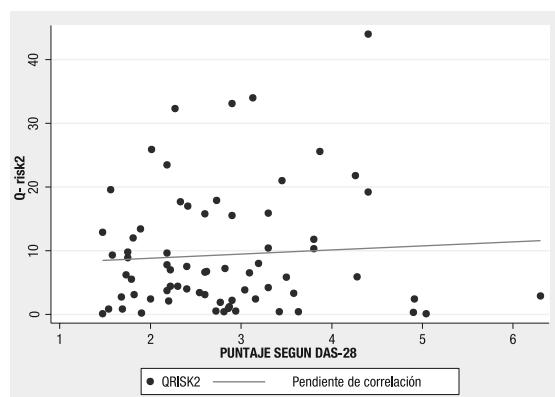


Figura 1: Correlación entre Puntuaciones del Qrisk2 y DAS-28

Autora: Priscila Pérez V.

Como resultado del análisis bivariado, por cada hospital, para comparar el tipo de tratamiento encontramos que dos esquemas tuvieron relación con RCV. **Tabla 5.**

Tabla 5. Tratamiento y RCV por estratos y hospital.

Tratamientos	RCV y Tipo de tratamiento OR (IC 95%)	
	HEG	HCAM
DMARDs+AINES, (n:24)	1	1.42 (0.36 a 5.47)
DMARDs+CORTICOIDE, (n:45)	1.04 (0.23 a 4.70)	3.83 (0.90 a 16.25)
DMARDs+CORTICOIDE+AINE, (n:19)	1	6.1 (1.14 a 33.19)*
DMARDs+ANALGÉSICOS, (n: 21)	2.85 (0.27 a 29.5)	0.10 (0.02 a 0.05)*
DMARDs+ANALGÉSICOS+CORTICOIDE, (n:16)	1.25 (0.09 a 15.6)	0.31 (0.07 a 1.3)
DMARDs+CORTICOIDE+BIOLOGICO, (n:5)	1.0 (omitido)	1.76 (0.12 a 17.34)

*p <0.05 Significación estadística

Discusión

Las revisiones sistemáticas realizadas en población latina con AR mostaron una prevalencia de hasta 35.3% de enfermedades cardiovasculares. Su presencia es un predictor de mal pronóstico¹⁵ por lo que se vuelve importante contar con una estimación más objetiva del RCV. El uso de calculadoras de riesgo evidencian una sobreestimación de RCV¹⁶, países como Chile optaron por la alternativa de adaptar estos scores como el Framingham modificado¹⁷. No fue sino hasta la creación del QRISK-2 en el Reino Unido, que se incluyeron variables omitidas por otros estudios como etnias minoritarias, factor socioeconómico y enfermedad autoinmune¹⁸.

En nuestro país se encontró un solo estudio que comparó RCV y enfermedad autoinmune¹⁹, sin embargo no hubo asociación con fármacos recibidos o el uso de escalas de riesgo para este tipo de pacientes.

La asociación positiva entre la terapia combinada (DMARDs + corticoide + AINES) y el RCV sugieren la respuesta favorable al uso de DMARDs (92.85% lo recibieron) por lo que se los incluye en múltiples guías basadas en revisiones sistemáticas y metanálisis²⁰. La combinación DMARDs + AINES es controversial, la literatura médica considera que su seguridad aumenta cuando es menor el tiempo de su uso y se lo reserva solo para el control de los síntomas²¹. El uso de corticoides a bajas dosis en combinación con DMARDs se asocia con mayores tasas clínicas de remisión²¹⁻²⁴.

El perfil de los pacientes de acuerdo con la severidad de la AR y el nivel de RCV identificó a pacientes con RCV Muy alto (>20%) en sujetos mayores a 65 años, es decir el 33% de esta población y que en su mayoría pertenecen al HEG (20%), los cuales tuvieron un menor nivel de estudios, un mayor sobrepeso e índice aterogénico, todo lo cual puede explicar los resultados encontrados.

Además, teniendo en cuenta que se aplicó por primera vez en nuestro medio la calculadora de riesgo QRISK-2 y que de acuerdo a la investigación realizada, se conoce que una calculadora de riesgo funcionará apropiadamente si puede predecir en la población en general los riesgos más bajos en vez de los más altos, y teniendo en cuenta que el 67.7% de la población se encasilló en el riesgo más bajo, se evidencia por tanto la eficacia de este score para medir el RCV en este tipo de pacientes²⁶.

Las limitaciones del estudio corresponden al diseño y al tamaño de la muestra, pero podría utilizarse como un estudio piloto que de origen a nuevas investigaciones en pacientes con enfermedades autoinmunes, debido a que es una población en la que se ha subestimado el grado de complicaciones sistémicas y cardiovasculares, lo que juega un papel importante en la morbilidad y mortalidad de dichos pacientes.

Estudios enfocados en la patología autoinmune puede influir en el reconocimiento precoz de enfermedades subclínicas, la inclusión de la Artritis Reumatoide dentro de los programas de salud y la formulación de guías clínicas de manejo, así como la prevención de eventos cardiovasculares que conllevan a importantes grados de discapacidad y muerte.

Conflictivo de intereses

La autora declara no tener ningún conflicto de interés en la realización de este estudio.

Agradecimientos

Agradezco a los hospitales involucrados por las facilidades para la realización de este estudio.

Fuente de financiamiento del estudio

Este estudio fue financiado por la autora, no se recibió incentivos económicos de ninguna fuente externa.

Glosario

ACR: Colegio Americano de Reumatología

AINES: Antiinflamatorios no esteroideos

DAS-28: Score medidor de la enfermedad con cálculo para 28 articulaciones inflamadas

DMARDs: Drogas modificadoras de la enfermedad

EULAR: Liga Europea en contra del Reumatismo

HCAM: Hospital Carlos Andrade Marín

HEG: Hospital Enrique Garcés

RCV: Riesgo Cardiovascular

VES: Velocidad de eritrosedimentación

Bibliografía

1. Englund M, Joud A, Geborek P, Felson DT, Jacobsson LT, Petersson IF. Prevalence and incidence of rheumatoid arthritis in southern Sweden 2008 and their relation to prescribed biologics. *Rheumatology*. 2010;49(8):1563-9.
2. Jeffery RC. Clinical features of rheumatoid arthritis. *Medicine*. 2014;42(5):231-6.
3. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weissman MH. *Rheumatology: Expert Consult-Online*: Elsevier Health Sciences; 2014.
4. Arnab B, Biswadip G, Arindam P, Shyamash M, Anirban G, Rajan P. Anti-CCP antibody in patients with established rheumatoid arthritis: Does it predict adverse cardiovascular profile? *Journal of cardiovascular disease research*. 2013;4(2):102-6.
5. Amaya-Amaya J, Montoya-Sánchez L, Rojas-Villarraga A. Cardiovascular involvement in autoimmune diseases. *BioMed research international*. 2014;2014:367359.
6. Bartoloni E, Alunno A, Bistoni O, Gerli R. How early is the atherosclerotic risk in rheumatoid arthritis? *Autoimmunity reviews*. 2010;9(10):701-7.
7. Adlan AM, Lip GY, Paton JF, Kitas GD, Fisher JP, editors. *Autonomic function and rheumatoid arthritis—A systematic review*. *Seminars in arthritis and rheumatism*; 2014: Elsevier.
8. Chung WS, Lin CL, Peng CL, Chen YF, Lu CC, Sung FC, et al. Rheumatoid arthritis and risk of acute myocardial infarction--a nationwide retrospective cohort study. *International journal of cardiology*. 2013;168(5):4750-4.
9. Gerszten RE, Tager AM. The Monocyte in Atherosclerosis—Should I Stay or Should I Go Now? *New England Journal of Medicine*. 2012;366(18):1734-6.
10. Firestein GS, Budd R, Gabriel SE, O'Dell JR, McInnes IB. *Kelley's Textbook of Rheumatology: Expert Consult Premium Edition: Enhanced Online Features*: Elsevier Health Sciences; 2012.
11. Deane KD, Norris JM, Holers VM. Preclinical rheumatoid arthritis: identification, evaluation, and future directions for investigation. *Rheumatic diseases clinics of North America*. 2010;36(2):213-41.
12. Keeling SO, Teo M, Fung D. Lack of cardiovascular risk assessment in inflammatory arthritis and systemic lupus erythematosus patients at a tertiary care center. *Clinical rheumatology*. 2011;30(10):1311-7.

13. Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, Dijkmans BA, 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. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010;69(2):325-31.
14. 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.
15. Sarmiento-Monroy JC, Amaya-Amaya J, Espinosa-Serna JS, Herrera-Díaz C, Anaya JM, Rojas-Villarraga A. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis: a systematic literature review in latin america. *Arthritis*. 2012;2012:371909.
16. Cortes-Bergoderi M, Thomas RJ, Albuquerque FN, Batsis JA, Burdiat G, Perez-Terzic C, et al. Validity of cardiovascular risk prediction models in Latin America and among Hispanics in the United States of America: a systematic review. *Revista Panamericana de Salud Pública*. 2012;32(2):131-9.
17. Núñez L, Marrugat J, Mujica V, Escobar MC, Jiménez AL, Pérez P, et al. Estimación de riesgo de enfermedad coronaria mediante la función de Framingham adaptada para la población chilena. *Revista médica de Chile*. 2009;137(10):1273-82.
18. Collins GS, Altman DG. Predicting the 10 year risk of cardiovascular disease in the United Kingdom: independent and external validation of an updated version of QRISK2. *Bmj*. 2012;344:e4181.
19. Molina ABA, Guerrero MAS, Palacios MdCO, Reyes FM. Riesgo cardiovascular en pacientes diagnosticados de Artritis Reumatoide.
20. Gaujoux-Viala C, Gossec L, Cantagrel A, Dougados M, Fautrel B, Mariette X, et al. Recommendations of the French Society for Rheumatology for managing rheumatoid arthritis. *Joint, bone, spine : revue du rhumatisme*. 2014;81(4):287-97.
21. Cardiel MH, Díaz-Borjón A, del Mercado Espinosa MV, Gámez-Nava JI, Fabris LAB, Tena CP, et al. Update of the Mexican college of rheumatology guidelines for the pharmacologic treatment of rheumatoid arthritis. *Reumatología Clínica (English Edition)*. 2014;10(4):227-40.
22. Gaujoux-Viala C, Gossec L, Cantagrel A, Dougados M, Fautrel B, Mariette X, et al. Recommendations of the French Society for Rheumatology for managing rheumatoid arthritis. *Joint, bone, spine : revue du rhumatisme*. 2014;81(4):287-97.
23. Chan AT, Manson JE, Albert CM, Chae CU, Rexrode KM, Curhan GC, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs, acetaminophen, and the risk of cardiovascular events. *Circulation*. 2006;113(12):1578-87.
24. Nurmohamed MT. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Autoimmunity reviews*. 2009;8(8):663-7.
25. Martire MV, Marino Claverie L, Duarte V, Secco A, Mammani M. Factors Associated With Sustained Remission in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Reumatología Clínica (English Edition)*. 2015(0).
26. van Staa T-P, Gulliford M, Ng ES-W, Goldacre B, Smeeth L. Prediction of Cardiovascular Risk Using Framingham, ASSIGN and QRISK2: How Well Do They Predict Individual Rather than Population Risk? *PloS one*. 2014;9(10):e106455.