



UNIVERSIDAD NACIONAL DE ASUNCIÓN

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

TITULO

**“RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON ARTRITIS
REUMATOIDE EN TRATAMIENTO CON TERAPIA BIOLÓGICA”**

Trabajo de tesis para optar por el título de Magister en Enfermedades Sistémicas
y Autoinmunes

Marco Antonio Franco Britos

Tutor de tesis: Sonia Cabrera Villalba, MD, Ms, PhD.

2019

Contents

1.	INTRODUCCIÓN	4
2.	OBJETIVOS GENERALES Y ESPECÍFICOS	5
3.	MARCO TEÓRICO CONCEPTUAL	6
4.	MATERIALES Y MÉTODO	24
4.1.	Metodología	24
4.2.	Variables.....	26
4.3.	Instrumento de trabajo:.....	27
4.4.	Mediciones	27
4.5.	Tamaño de muestra:	37
4.6.	Análisis y gestión de datos:.....	37
4.7.	Control de calidad	37
4.8.	Asuntos éticos	38
5.	RESULTADOS.....	39
6.	DISCUSIÓN	57
7.	CRITERIOS DE VALIDACIÓN	67
8.	CONCLUSIÓN.....	68

9.	BIBLIOGRAFÍA	69
10.	ANEXOS	92

1. INTRODUCCIÓN

La Artritis Reumatoide (AR) posee un exceso de mortalidad respecto a la población general (1,2), esencialmente a causa de las diferentes enfermedades cardiovasculares (ECV) (3–5), que representan más del 50% de las muertes prematuras en este grupo poblacional (6). El agravamiento del riesgo cardiovascular (CV) se presenta de manera precoz en la AR, siendo alto incluso en pacientes recién diagnosticados (7,8). El control del riesgo CV en la AR debe incluir el uso de fármacos efectivos para controlar la actividad de la enfermedad y el tratamiento de los factores de riesgo CV tradicionales (9–11).

Actualmente no contamos con estudios de riesgo CV en pacientes paraguayos con AR en tratamiento con terapia biológica. Por la evidencia presentada del peso de las ECV presentes en dichos pacientes, justifica su estudio para la caracterización y estratificación y sea el puntapié inicial de un seguimiento estricto e identificación de los factores de riesgo para instalar medidas de prevención, y así poder reducir la morbi-mortalidad de los pacientes con AR.

2. OBJETIVOS GENERALES Y ESPECÍFICOS

2.1. Objetivo General

Determinar el riesgo CV de pacientes con AR en terapia biológica tratamiento con Fármacos Modificadores de la Enfermedad biológicos (FAMEb) en el servicio de reumatología del Hospital Central “Dr. Emilio Cubas” del Instituto de Previsión Social (IPS).

2.2. Objetivos Específicos:

- a. Caracterizar a los pacientes con AR en tratamiento con FAMEb según las variables clínicas, laboratoriales, demográficos y terapéuticas.
- b. Identificar los factores de riesgo CV tradicionales en pacientes con AR en tratamiento con FAMEb.
- c. Describir el nivel de actividad de la enfermedad y actividad física de los pacientes con AR en tratamiento con FAMEb
- d. Estratificar el riesgo cardiovascular de los pacientes con AR según las escalas de Framingham, SCORE y mSCORE.
- e. Relacionar las características sociodemográficas, clínico, laboratoriales y terapéuticas con el riesgo CV en pacientes con AR en terapia biológica.

3. MARCO TEÓRICO CONCEPTUAL

Artritis Reumatoide

La AR es una enfermedad sistémica inflamatoria crónica, caracterizada por la aparición de dolor y tumefacción de las articulaciones sinoviales de forma simétrica, que en ocasiones puede provocar deformidad y destrucción de las mismas lo cual conduce una discapacidad funcional y mortalidad prematura (12). Conlleva además, una carga socioeconómica, consecuencia directa del costo médico e indirecta por la discapacidad funcional, la capacidad laboral reducida y la participación social disminuida (13).

La AR afecta de forma preferente a mujeres jóvenes, y se estima que su incidencia es de 0,5% a 1%, con una reducción aparente de norte a sur (en el hemisferio norte) y de las zonas urbanas a las rurales (14). En nuestro país existen escasos datos epidemiológicos sobre esta entidad, pero se ha reportado una frecuencia de 0,02 (15).

Su etiología es desconocida, se postula que existe una interacción entre determinados desencadenantes ambientales en un individuo genéticamente predispuesto desarrollándose de esta forma la enfermedad (16). La susceptibilidad genética está dada principalmente por el locus del Antígeno Leucocitario Humano (HLA [*Human Leucocyte Antigen*]). El HLA, o moléculas HLA, están codificados por un grupo unido de genes encontrados en el brazo corto del cromosoma 6, región denominada Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC [*Major Histocompatibility Complex*]) y abarca ~4Mb (17). Se han identificado múltiples alelos de riesgo de la AR dentro del gen HLA-DRB1, estos alelos comparten secuencias de aminoácidos comunes en el surco de unión a péptidos (el llamado epítipo compartido) (18). El epítipo

compartido está asociado con el desarrollo de anticuerpos anti-Péptido Citrulinado Cíclico (anti-CCP [*anti-Cyclic Citrullinated Peptide*]), con marcadores de gravedad de la enfermedad, como daño articular radiológico (19) y con la mortalidad especialmente de causa CV (20). La heredabilidad de la AR es de aproximadamente el 60%, con una importante variabilidad entre poblaciones (16), los genes HLA contribuyen aproximadamente el 30% del riesgo genético total para la AR, aunque, más de 100 loci genéticos adicionales tienen asociaciones genéticas reproducibles con la AR indicando que los factores genéticos representan una gran proporción del riesgo de enfermedad (21,22) .

Varios factores ambientales que podrían contribuir a la patogenia de la enfermedad han sido estudiados, entre ellos agentes infecciosos virales como el parvovirus B19 (23), Epstein-Barr (24) y el sarampión (25); y bacterianos (*Proteus mirabilis* (26), *Escherichia coli* (27) y *Porphyromonas gingivalis* (27,28)), pudiendo actuar como posibles “detonadores” epigénéticos de la enfermedad mediante la metilación, acetilación y fosforilación del Ácido Desoxirriboucleico (ADN) (29).

El tabaquismo ha probado ser el único factor ambiental que hasta el momento ha presentado una relación directa con la patogenia de la enfermedad (30,31). Fumar induce el proceso inflamatorio en los pulmones, aumentando la muerte celular y activando las enzimas Peptidilarginina Deaminasa (PAD) encargadas de la citrulinación de proteínas. La pérdida de tolerabilidad a antígenos citrulinados en individuos genéticamente predispuestos resulta en la formación de anticuerpos anti-CCP, pudiendo luego actuar contra proteínas citrulinadas de las articulaciones (32). Existe un claro riesgo de desarrollar anticuerpos anti-CCP en los tabaquistas genéticamente susceptibles con el gen HLA-DRB1 del epítipo compartido (33). El

tabaquismo aumenta el riesgo de AR en hombres y mujeres en un factor de aproximadamente 1.5 a 2.0 (34).

El bajo nivel socioeconómico también ha demostrado estar en relación con un mayor grado de inflamación (35).

Primordialmente la expresión clínica de la AR consiste en una artritis poliarticular simétrica que se manifiesta al inicio con dolor y tumefacción, causado por una sinovitis crónica. Afecta preferentemente a las articulaciones interfalángicas proximales y metacarpofalángicas de las manos así como a las articulaciones equiparables de los pies, aunque también puede afectar en menor frecuencia a grandes y medianas articulaciones (36). En fases tempranas de la enfermedad puede sobrevenir la erosión ósea, pudiendo afectar hasta a un 80% de los pacientes al año de diagnóstico (37). Por ser una enfermedad sistémica, la AR puede tener una evolución heterogénea con hasta un 40% de pacientes que pueden padecer un compromiso extraarticular, ya sea al inicio o durante el curso de la enfermedad (38). Algunas manifestaciones extraarticulares están asociadas a un peor pronóstico y significativamente a un exceso de mortalidad (**Tabla 1**).

Tabla 1*Manifestaciones extraarticulares y mortalidad asociada.*

Manifestaciones	Ratio de riesgo condicional*	95% IC	p
Pericarditis	5,26	3,12 – 8,84	≤ 0,0001
Pleuritis	3,72	2,10 – 6,57	≤ 0,0001
Síndrome de Felty	3,36	1,64 – 6,89	≤ 0,0001
Vasculitis cutánea mayor	5,67	3,05 – 10,52	≤ 0,0001
Neuropatía	8,09	3,92 – 16,70	≤ 0,0001
Escleritis	1,30	0,32 – 5,25	0,71
Epiescleritis	2,89	0,71 – 11,76	0,14
Glomerulonefritis	1,55	0,38 – 6,38	0,54
Amiloidosis	2,52	0,62 – 10,20	0,20
Queratoconjuntivitis seca	1,43	0,92 – 2,23	0,12
Síndrome de Sjögren secundario	1,47	0,95 – 2,28	0,08
Fibrosis pulmonar	2,80	1,65 – 4,72	≤ 0,0001
Mielopatía cervical	0,94	0,30 – 2,95	0,91
Nódulos reumatoides subcutáneos	2,08	1,58 – 2,74	≤ 0,0001

*Ajustado a edad y sexo.

Nota. Tomado de Occurrence of Extraarticular Disease Manifestations Is Associated with Excess Mortality in a Community Based Cohort of Patients with Rheumatoid Arthritis, de Turesson et al, 2007, *Ann Rheum Dis*, 66(1):59-64 (39).

La autoinmunidad desempeña un rol significativo en la fisiopatología de la enfermedad, básicamente por la presencia de los autoanticuerpos. Una complejidad de autoanticuerpos pueden ser hallados en la AR, pero los más específicos y característicos de la enfermedad son el Factor Reumatoide (FR) y los anticuerpos anti-CCP, siendo los más aplicados en la práctica clínica habitual (40–43). Son notablemente estables durante la evolución de la enfermedad pudiendo estar presentes hasta en un 50-70% de los pacientes en el momento del diagnóstico (44). Los anti-CCP circulantes se pueden detectar hasta 10 años antes del diagnóstico, considerándose un estado de pre AR (40). El FR se asocia positivamente con una actividad basal más alta de la enfermedad de pacientes con AR sin importar el estado de seropositividad del anti-CCP (45) y a la presencia de manifestaciones extraarticulares graves (39). Los pacientes con anticuerpos anti-CCP positivo desarrollan erosiones antes y de forma más

abundante que los pacientes anti-CCP negativos, presentando un curso más destructivo de la enfermedad, requiriendo una estrategia de tratamiento más agresiva (46,47). También se asocian a manifestaciones extraarticulares. Mediante regresión logística multivariante se ha encontrado una asociación independiente entre el anti-CCP y el desarrollo de cardiopatía isquémica en pacientes con AR, (*Odds Ratio* [OR] 2,58; Intervalo de Confianza [IC] del 95% 1,17 – 5,65) (48). Así, como la presencia de ambos marcadores se asocia a un desarrollo más grave de la enfermedad, su determinación en sangre es de gran ayuda no solo para el diagnóstico sino también para el pronóstico de los pacientes con AR.

El diagnóstico de la AR se basa en criterios internacionales basados en la exploración física, anamnesis y en pruebas complementarias. En el año 2010, el ACR (*American College of Rheumatology*) y la EULAR (*European League Against Rheumatism*) han propuesto los últimos criterios para la clasificación de la AR. (**Tabla 2**).

Tabla 2

Criterios de la American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism (ACR/EULAR) 2010 para la clasificación de artritis reumatoide

Población diana:	
1. Sinovitis (inflamación) confirmada en al menos 1 articulación	
2. Sinovitis no explicada por otra enfermedad	
Se precisa un índice $\geq 6/10$ para la clasificación de AR definida	
Afectación articular ^a	
1 articulación grande	0
2-10 articulaciones grandes	1
1-3 articulaciones pequeñas (con o sin afectación de articulaciones grandes)	2
4-10 articulaciones pequeñas (con o sin afectación de articulaciones grandes)	3
> 10 articulaciones (al menos una pequeña) ^b	5
Serología ^c	
ACPA y FR ambos negativos	0
ACPA o FR ambos positivos (títulos bajos)	2
ACPA o FR ambos positivos (títulos altos)	3
Reactantes de fase aguda	
PCR y VSG normales	0
PCR o VSG elevados	1
Duración de los síntomas	
< 6 semanas	0
≥ 6 semanas	1

^a La afectación articular se refiere a cualquier articulación dolorosa o inflamada en la exploración, que puede ser confirmada por pruebas de imagen.

Las articulaciones interfalángicas distales, primeras carpometacarpianas y primeras metatarsofalángicas son excluidas de la valoración.

- Articulaciones grandes: hombros, codos, caderas, rodillas y tobillos.

- Articulaciones pequeñas: metacarpofalángicas, interfalángicas proximales, 2.^a a 5.^a metatarsofalángicas, interfalángicas del pulgar y muñecas.

^b En esta categoría, al menos una articulación afectada debe ser pequeña. Puede incluir combinaciones de grandes y pequeñas, así como otras articulaciones en distintas localizaciones (temporomandibular, acromioclavicular, esternoclavicular, etc.).

^c Se consideran títulos bajos valores ≤ 3 veces mayores que el límite superior de la normalidad. títulos altos, valores > 3 veces el límite superior de la normalidad. En caso de que solo conozcamos si el factor reumatoide es positivo o negativo (y no su titulación), un resultado positivo se puntuará como positivo-bajo.

ACPA: anticuerpos antipéptidos citrulinados; PCR: proteína C reactiva; VSG: velocidad de sedimentación globular.

Nota. Tomado de Sociedad Española De Reumatología. Manual SER De Enfermedades Reumáticas 6^a Edición. ©2014 (49).

Para el correcto seguimiento y registro de la evolución de la enfermedad se crearon índices o puntuaciones de actividad compuestos que engloban variables clínicas y laboratoriales que permiten obtener un solo valor numérico para distinguir niveles de actividad

de la enfermedad y determinar la respuesta terapéutica a través de puntos de corte determinados (12). Los más frecuentemente utilizados son el DAS (*Disease Activity Score*) de 28 articulaciones (DAS28) y SDAI/CDAI (*Simplified Disease Activity Index/Clinical Disease Activity Index*) (50,51).

El DAS28 es un baremo que evalúa 28 articulaciones, a saber, los hombros, codos, metacarpofalángicas, interfalángicas proximales y rodillas y está basado en el recuento del Número de Articulaciones Dolorosas (NAD) y Tumefactas (NAT), la Velocidad de Sedimentación Globular (VSG), y la Valoración Global del Paciente (VGP) de la enfermedad determinada por una escala visual analógica de 0 a 100 milímetros. El DAS28, presenta una variante, en la que se calcula utilizando la Proteína C Reactiva (PCR) en lugar de la VSG. Se calcula mediante la siguiente fórmula:

$$\text{DAS28} = 0,56(\sqrt{\text{NAD28}}) + 0,28(\sqrt{\text{NAT28}}) + 0,70(\ln \text{VSG}) + 0,014(\text{VGP } 0-100).$$

El SDAI utiliza el conteo de articulaciones dolorosas y tumefactas sobre 28 articulaciones, la VGP y la Valoración Global del Médico (VGM) además de la PCR. Se calcula a través de la fórmula:

$$\text{SDAI} = \text{NAD28} + \text{NAT28} + \text{VGP (0-10)} + \text{VGM (0-10)} + \text{PCR (mg/dL)}.$$

El CDAI se sirve de los mismos elementos del SDAI pero sin la necesidad de un parámetro laboratorial, se calcula según la siguiente fórmula:

$$\text{CDAI} = \text{NAD28} + \text{NAT28} + \text{VGP (0-10)} + \text{VGM (0-10)}.$$

La facilidad de la suma aritmética para la determinación del SDAI y CDAI, resulta una de gran provecho para su utilización en la consulta clínica habitual.

La terapéutica de la AR cuenta con los FAME, pudiendo catalogarse principalmente en 2 clases, los sintéticos y los biológicos. Los sintéticos se dividen nuevamente en convencionales (metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, hidroxicloroquina) y dirigidos (tofacitinib, baricitinib) y los biológicos en originales y biosimilares (52). Otras drogas utilizadas para frenar la inflamación son los Antinflamatorios No Esteroides (AINEs) y los glucocorticoides. La superioridad de los FAME frente a los agentes sintomáticos está dada por la capacidad de inhibir el daño estructural al cartílago y al hueso (53), aunque los glucocorticoides han de mostrado cierto impacto modificador de la enfermedad en el daño radiográfico (54).

EULAR considera la prescripción del metotrexato como primera línea de tratamiento en combinación con los glucocorticoides. De haber contraindicación o intolerancia temprana al mismo, el uso de los otros FAME sintéticos convencionales (FAMEsc) está indicado (53). Actualmente el objetivo terapéutico de la AR es la remisión o la baja actividad de la enfermedad, de acuerdo a las definiciones Booleanas y basadas en índices según el consenso ACR/EULAR, estas últimas cuantificadas por el SDAI y CDAI, apuntando a una mejora >50% en 3 meses medido por un índice compuesto y el objetivo logrado en 6 meses (55) . Si no se consigue el objetivo terapéutico se pueden añadir otros FAMEsc en ausencia de factores de mal pronóstico o, iniciar FAMEb o FAME sintético dirigido si los factores de mal pronósticos están presentes, siendo éstos: 1) actividad de la enfermedad moderada [después de la terapia con FAMEsc] a alta, cuantificada por índices compuestos, 2) reactantes de fase aguda elevados,

3) elevado recuento de articulaciones inflamadas, 4) la presencia altos niveles de FR y/o anti-CCP, 5) combinaciones de lo anterior, 7) presencia de erosiones tempranas 8) falla de dos o más FAMEsc (53).

Las terapias biológicas actualmente aprobadas para la AR son 9, con 3 modos de acción diferentes: 1) inhibición de citoquinas, teniendo como blanco el Factor de Necrosis Tumoral α , los anti-TNF α (*Tumour Necrosis Factor α*) adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol y golimumab; la Interleucina-6, los anti-IL-6 tocilizumab, sarilumab, sirukumab; y la IL-1, el anti-IL-1 anakinra, 2) depleción celular, el anti-CD20 rituximab y 3) bloqueo de la coestimulación, el anti-CD80/86 abatacept (56).

Los FAMEb han demostrado una respuesta rápida y eficaz para alcanzar el objetivo del tratamiento, que es la remisión de la enfermedad, así como un menor daño estructural. La eficacia clínica y estructural es similar en todos los tipos de FAMEb. La terapia combinada FAMEb + FAMEsc principalmente metotrexato es superior en eficacia para alcanzar la remisión a la monoterapia de FAMEb o FAMEsc (57).

Las estrategias actuales del tratamiento de la AR se basan en tratar al objetivo (*treat-to-target*); cuyos resultados se obtienen de la evaluación periódica de la actividad de la enfermedad, y según ésta se realizan las modificaciones o incluso cambios en la medicación utilizada, siendo los índices compuestos de actividad de la enfermedad las herramientas preferidas en los esquemas *treat-to-target* (58). A pesar de las ventajas presentadas por los FAMEb, sigue estando justificado el uso del metotrexato como primera línea de tratamiento ya que ha demostrado eficacia para lograr la remisión sostenida en monoterapia, en pacientes al seguir una estrategia *treat-to-target* (59).

Enfermedades Cardiovasculares

Las ECV son un grupo relativamente homogéneo de patologías que afectan al corazón y a los vasos sanguíneos (60), y son actualmente la principal causa de mortalidad, morbilidad y discapacidad en todo el mundo (61,62). Las principales causas de muerte por ECV (>95%) engloban 6 afecciones: la cardiopatía isquémica, el accidente cerebrovascular, la cardiopatía hipertensiva (que finalmente deriva en insuficiencia cardíaca), la cardiomiopatía, la cardiopatía reumática y la fibrilación auricular, siendo la cardiopatía isquémica el componente principal de la carga global de ECV (**Tabla 3**) (63).

Tabla 3

Enfermedades cardiovasculares comunes, mortalidad relacionada y carga de enfermedad en 2015

	Número total de muertes estimadas en 2015 a nivel mundial (miles)	Porcentaje acumulado de muertes por ECV	Tasa de mortalidad estandarizada por edad (por 100,000 personas-años)	Ranking basado en la carga de enfermedad (medida por DALYs)
Todas las muertes	55792		850	
Todas las muertes cardiovasculares	17921	100%	285	
Cardiopatía isquémica	8917	49,8%	142	1
Enfermedad cerebrovascular	6326	85,1%	101	2, hemorrágico/otro 3, isquémico
Cardiopatía hipertensiva	962	90,4%	15,4	4
Cardiomiopatía y miocarditis	353	92,4%	5,4	6
Cardiopatía reumática	319	94,2%	4,8	7
Fibrilación auricular	195	95,3%	3,3	8
Aneurisma aórtico	168	96,2%	2,7	9
Endocarditis	84	96,7%	1,3	10
Enfermedad vascular periférica	52	97,0%	0,9	11
Otras cardiovasculares	541	100%	8,6	5

ECV: enfermedad cardiovascular; DALY: años de vida ajustados por discapacidad (*disability-adjusted life year*).

Nota. Tomado de Reducing the Global Burden of Cardiovascular Disease, Part 1 The Epidemiology and Risk Factors, de Joseph P et al, 2017, *Circulation Research*, 121(6):677-94.

Riesgo cardiovascular

El riesgo CV se define como la probabilidad de sufrir una ECV en un plazo de tiempo determinado, generalmente calculado en 5 o 10 años (64), y está condicionado por la presencia o ausencia de factores de riesgo CV. Los factores de riesgo CV pueden ser catalogados en

clásicos o nuevos; en independientes, predisponentes, o condicionales; y en modificables o no modificables.

Se consideran factores de riesgo clásicos: 1) la edad avanzada, 2) el sexo masculino, 3) la hipercolesterolemia (valores altos de colesterol total y valores bajos de Colesterol Ligado a Lipoproteínas de Alta Densidad (HDL-C [*High Density Lipoprotein Bound Cholesterol*]), 4) la hipertensión arterial ([HTA] valor de la presión arterial sistólica y el uso de medicamentos antihipertensivos), 5) el tabaquismo y 6) la diabetes mellitus (DM) y son utilizados por las puntuaciones de clasificación de riesgo CV clásicos (65–67). Los nuevos factores de riesgo corresponden a: 1) antecedentes familiares de ECV en familiares de primer grado, 2) PCR de alta sensibilidad, 3) puntaje de calcio en la arteria coronaria y 4) el índice tobillo-brazo (68).

Los factores de riesgo clásicos a su vez son factores independientes, debido a que su existencia otorga un riesgo cardiovascular cuantificable, los factores predisponentes, son aquellos que empeoran los factores de riesgo independientes y condicionales están asociados con un mayor riesgo de ECV, aunque sus contribuciones causales, independientes y cuantitativas no han sido bien documentadas (69), estos últimos se citan la **Tabla 4**.

A excepción de la edad y los antecedentes familiares, factores como un alto Índice de Masa Corporal (IMC), HTA, dislipidemia, tabaquismo y la DM se consideran factores de riesgo CV modificables (70).

Tabla 4

Otros factores de riesgo

Factores de riesgo predisponentes
Obesidad*†
Obesidad abdominal†
Inactividad física*
Antecedentes familiares de ECV prematura
Características étnicas
Factores psicosociales
Factores de riesgo condicionales
Triglicéridos séricos elevados
Pequeñas partículas de LDL
Homocisteína sérica elevada
Lipoproteína(a) sérica elevada
Factores protrombóticos (p. Ej., Fibrinógeno)
Marcadores inflamatorios (p. Ej., Proteína C reactiva)

*La AHA (*American Heart Association*) define estos factores de riesgo como los principales factores de riesgo.

†Los pesos corporales se definen actualmente según el Índice de Masa Corporal (IMC) de la siguiente manera: peso normal 18.5–24.9 kg/m²; sobrepeso 25–29 kg/m²; obesidad >30.0 kg/m² (obesidad clase I 30.0–34.9, clase II 35.9–39.9, clase III ≥50 kg/m²). La obesidad abdominal se define según la circunferencia de la cintura: hombres >102 centímetros (>40 pulgadas) y mujeres >88 centímetros (35 pulgadas).

Nota. Tomado de Assessment of Cardiovascular Risk by Use of Multiple-Risk-Factor Assessment de Grundy Scott M et al, 1999, *Circulation*, 100(13):1481-92 (69).

Estratificación del riesgo cardiovascular

Varias herramientas han sido elaboradas para estratificar el riesgo cardiovascular de la población general. En el 2016, Damen et al. identificaron 363 modelos de pronóstico o métodos de calificación de riesgo con uso potencial en la prevención primaria de ECV (71). En la **Tabla 5** se expone modelos de estratificación de riesgo cardiovascular validados al menos 3 veces.

Tabla 5

Lista de los modelos que se validaron al menos tres veces y sus resultados pronosticados (ordenados por número de validaciones)

Referencia (N° de modelos desarrollados)	Resultados pronosticados	N° de validaciones
Framingham Wilson 1998 (n=2*)	CHD fatal o no fatal	89
Framingham Anderson 1991 (n=12)	Fatal o no fatal: CHD, CVD, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular	73
SCORE Conroy 2003 (n=12)	Fatal: CHD, CVD y no CHD	63
Framingham D'Agostino 2008 (n=4)	CVD fatal	44
Framingham ATP III 2002 (n=2)	CHD fatal o no fatal	31
Framingham Anderson 1991 (n=4)	CHD fatal o no fatal	30
QRISK Hippisley-Cox 2007 (n=2)	CVD fatal	12
PROCAM Assman 2002 (n=1)	CHD fatal o no fatal	8
Framingham Wolf 1991 (n=2)	Accidente cerebrovascular fatal o no fatal	8
Chambless 2003 (n=4)	CHD fatal o no fatal	7
Friedland 2009 (n=7)	Fatal o no fatal: cardiopatía coronaria, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular; claudicación; cirugía de revascularización coronaria; angioplastía coronaria transluminal percutánea; ataque isquémico transitorio	6
QRISK Hippisley-Cox 2010 (n=2)	CVD fatal	6
Keys 197242 (n=4)	CHD fatal o no fatal	6
Leaverton 198743 (n=4)	CHD fatal	6
Asia Pacific cohort studies 2007 (n=4)	CHD fatal	4
Woodward 2007 (n=2)	CHD fatal	4
Levy 1990 (n=4)	CHD fatal o no fatal	4
Chien 2012 (n=3)	CHD fatal o no fatal	3
Framingham unspecified†	-	32

CHD: enfermedad cardíaca coronaria (*coronary heart disease*); CVD: enfermedad cardiovascular (*cardiovascular disease*).

*Número de modelos desarrollados en el artículo.

†Los autores declararon que validaron externamente el modelo de Framingham sin hacer referencia al modelo específico.

Nota. Tomado de Prediction models for cardiovascular disease risk in the general population: systematic review de Damen JAAG et al, 2016, BMJ, 353:i2416 (71).

Diferentes asociaciones se han manifestado respecto al uso de que modelos a utilizar para la estratificación del riesgo cardiovascular. La guía sobre prevención primaria de

enfermedades cardiovasculares del *American College of Cardiology/American Heart Association* (ACC/AHA) 2019 recomienda la utilización de puntuaciones como el Framingham, Reynolds, *Systematic COronary Risk Evaluation* (SCORE) o QRISK® en poblaciones étnicas/raciales diferentes a caucásicos no hispánicos o negros no hispánicos viviendo en los Estados Unidos (65). En cambio, las guías europeas recomiendan desde el 2003 el uso del SCORE en la práctica clínica (72), ya que se basa en conjuntos de datos de cohortes europeas grandes, representativas y ha sido validado externamente (73,74). EULAR aconseja en caso de no haber guías locales sobre el modelo de riesgo para usar, el uso de sistema SCORE, debiéndose adaptar a los pacientes con AR mediante la introducción de un factor de multiplicación de 1.5 cuando el paciente con AR cumple con dos de los tres criterios siguientes: 1) >10 años evolución de la enfermedad, 2) positividad para FR o anti-CCP, 3) presencia de manifestaciones extraarticulares, que luego fue extendido a todos los pacientes sin necesidad de contar con esas características, a lo que llamamos SCORE modificado (mSCORE, [*modified SCORE*]) (75,76).

Cada modelo de estratificación se enfoca en distintos grupos de factores de riesgo, la puntuación de Framingham 2008 (67) es un algoritmo de factores de riesgo multivariable específico de sexo en el cual se puede determinar el riesgo general e individual de ECV (enfermedad coronaria, cerebrovascular, arteriopatía periférica e insuficiencia cardíaca) a los 10 años, utiliza un modelo de regresión de Cox considerando los factores de riesgo clásicos. La cohorte de Framingham representa la población más estudiada del mundo por factores de riesgo CV(69). Clasifica a los pacientes arbitrariamente en bajo riesgo <10%, riesgo intermedio entre 10 y 19% y alto riesgo $\geq 20\%$ convirtiendo el riesgo en porcentajes (77).

El SCORE se basa en la determinación de los factores de riesgo: edad, sexo, tabaquismo, presión arterial sistólica y colesterol total, con lo que se puede determinar el riesgo a 10 años de alguna complicación aterosclerótica fatal (infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular, cualquier complicación arterial periférica [aneurisma de aorta u otros] o muerte súbita) (72). Estratifica a los pacientes en 4 niveles de riesgo: bajo riesgo <1%, riesgo moderado $\geq 1\%$ - <5%, alto riesgo $\geq 5\%$ - <10% y muy alto riesgo $\geq 10\%$ (73). Se puede realizar cierta comparación matemática entre ambos métodos, el riesgo fatal obtenido por el SCORE puede ser multiplicado por un factor de 3 para obtener el riesgo cardiovascular total: un riesgo de muerte cardiovascular del 5% SCORE equivale a un riesgo del 10-25% utilizando la puntuación de riesgo de Framingham para el riesgo CV.

La artritis reumatoide y el riesgo cardiovascular

Es sabido hoy en día que la AR por sí misma implica un mayor riesgo CV, en 2 grandes metaanálisis por Aviña-Zubieta et al. donde se analizaron en conjunto más de 150.000 pacientes con AR, se encontró un riesgo significativamente mayor (~50%) de mortalidad por ECV en pacientes con AR (meta-Ratios de Mortalidad Estandarizados [meta-RME] 1,50; IC del 95% 1,39 – 1,61), en el cual la principal causa del aumento de la mortalidad fue debido al incremento de las muertes por cardiopatía isquémica (CI) y accidentes cerebrovasculares (ACV) y un 48% más de riesgo de ECV comparados con la población general (78). Aunque la proporción de muerte por causas cardiovasculares en los pacientes con AR no es muy superior a la población general, se ha demostrado que los pacientes con AR mueren a una edad más temprana, por lo que se puede inferir que la misma AR como tal sea considerada como un factor de riesgo de ECV prematura y de muerte CV (79).

Es bien sabido que los pacientes con AR presentan un riesgo CV aumentado, el doble según algunas series, en comparación a la población general (45), fundamentalmente en pacientes con FR positivo (80), anti-CCP positivo (81) y edad de diagnóstico ≥ 50 años de edad (8). Inclusive en pacientes FR positivos sin AR definida con poliartritis inflamatoria temprana se ha observado un exceso de mortalidad (82).

Los factores de riesgo CV tradicionales están en proporciones similares en los pacientes con o sin AR, a excepción del tabaquismo que suele ser más frecuente en los pacientes con AR (83,84). Los factores de riesgo tradicionales infligen de manera distinta a ambas poblaciones, pues se ha demostrado que el sexo masculino y el tabaquismo, poseen un impacto menor en el riesgo CV de los pacientes con AR (83,85), implicando la presencia de otros factores de riesgo o mecanismos para explicar el exceso de riesgo CV en estos pacientes. Además, esto implica que estrategias de prevención CV centradas únicamente en controlar los factores de riesgo CV tradicionales resultarían menos eficaces en pacientes con AR que en la población general. (83).

Es interesante destacar que ha habido un incremento de la incidencia de ECV en pacientes con AR, el cual ha demostrado ser independiente de la presencia de los factores de riesgo CV tradicionales (86). Asimismo, se ha demostrado que el elevado riesgo CV estaría estrechamente vinculado con la carga inflamatoria sistémica persistente que presentan los pacientes con AR (81), principalmente en los que presentan alta actividad de la enfermedad (87,88), incluso, bajos niveles de inflamación pueden ser suficientes para un exceso de riesgo de ECV en la AR (89).

Los marcadores de inflamación como la PCR, la PCR de alta sensibilidad y la VSG elevados han demostrado estar asociados al desarrollo de ECV (90–92). Dichas variables

forman parte de los índices compuestos de actividad de la enfermedad como el DAS28 (50), encontrándose que con cada punto que el DAS28 aumenta, el riesgo para la ECV en pacientes con AR aumenta con 0.281 (93).

El tratamiento de la enfermedad representa un rol fundamental en el control de la actividad de la enfermedad, así como el pronóstico cardiovascular de los pacientes con AR. Los anti-TNF α y el metotrexato mostraron efectos positivos en la AR asociándose a un menor riesgo de ECV, reduciendo la mortalidad y la incidencia de los mismos (94). El metotrexato se asoció con una reducción del 28% en las ECV (riesgo relativo [RR] 0,72; IC del 95% 0,57 – 0,91) y con los anti-TNF α se ha observado una reducción del 30% en el riesgo de ECV en la AR (RR 0,70; IC del 95% 0,54 – 0,90), con asociaciones protectoras específicamente para infarto de miocardio (RR 0,59; IC del 95% 0,36 – 0,97) y accidente cerebrovascular (RR 0,57; IC del 95% 0,35 – 0,92) (95). El tocilizumab, demostró una reducción significativa en el riesgo de ECV, medida por Velocidad de la Onda de Pulso (PWV [*pulse wave velocity*]), inflamación medida por PCR, VSG, DAS28 y presión arterial en pacientes con AR.

4. MATERIALES Y MÉTODO

4.1. Metodología

4.1.1. Diseño: estudio observacional, prospectivo, analítico, de corte transversal.

4.1.2. Muestreo: no probabilístico, a criterio.

4.1.3. Población enfocada: pacientes con diagnóstico de AR, de ambos sexos, mayores de edad, en tratamiento con FAMEb.

4.1.4. Población accesible: pacientes con diagnóstico de AR, de ambos sexos, mayores de edad, en tratamiento con FAMEb del servicio de reumatología, Hospital Central “Dr. Emilio Cubas” del IPS que acudieron a consulta habitual de seguimiento.

4.1.5. Marco temporal: periodo marzo 2018 a setiembre 2019.

4.1.6. Criterios de Inclusión:

- a. Pacientes con diagnóstico de AR según los criterios de clasificación ARA [*American Rheumatism Association*] 1987 (hasta 2010) (96) y ACR/EULAR 2010 (desde 2011) (12).
- b. Que estén en tratamiento actual con FAMEb.
- c. Que estén en seguimiento regular en el servicio de Reumatología del Hospital Central “Dr. Emilio Cubas” del IPS.
- d. Edad \geq 18 años, de ambos sexos.
- e. Que firmen el consentimiento informado (Anexo 1).

4.1.7. Criterios de Exclusión:

- a. Pacientes con déficit de comprensión, deficiencia visual o auditiva acentuada que limite la evaluación.
- b. Pacientes con amputación unilateral o bilateral de ambos miembros inferiores, o con dificultad para la marcha (utilización de muletas).
- c. Superposición con otra enfermedad autoinmune sistémica.
- d. Pacientes que no deseen participar del estudio.

4.1.8. Reclutamiento de datos: el estudio se desarrolló en el Servicio de Reumatología del Hospital Central “Dr. Emilio Cubas” del IPS, previa autorización del Jefe de Servicio (Anexo 2), con aval del comité científico de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Asunción (UNA) (Anexo 3), Comités de Ética de la UNA (Anexo 4) y del IPS (Anexo 5) y con el consentimiento verbal de los médicos reumatólogos encargados del seguimiento de los pacientes. La toma de muestra de sangre se realizó en el Laboratorio Central del mismo hospital, en horarios pre-establecidos para cada paciente.

La información se obtuvo a través de un cuaderno de recogida de datos (Anexo 6) y cuestionarios validados (GATS [*Global Adult Tobacco Survey*], Graffar, GPAQ [*Global Physical Activity Questionnaire*], HAQ [*Health Assessment Questionnaire*]; Anexos 7, 8, 9 y 10 respectivamente), se revisaron los registros clínicos manuales y/o electrónicos de los pacientes, además de un examen físico reumatológico. Los materiales se archivaron y cargaron en una planilla Excel creada para tal efecto para posterior análisis estadístico.

4.2. Variables

4.2.1. Demográficas:

- a. Edad actual, al inicio de síntomas, al diagnóstico de la enfermedad.
- b. Duración de enfermedad.
- c. Sexo.
- d. Procedencia.
- e. Profesión.
- f. Estado civil.
- g. Estrato social.
- h. Años de instrucción académica.

4.2.2. Clínicas:

- a. Antecedentes patológicos personales.
- b. Antecedentes patológicos familiares.
- c. Otras comorbilidades.
- d. Manifestaciones extra articulares.
- e. Prótesis articulares.
- f. Tratamiento con FAME tradicionales.
- g. Tratamiento con FAME biológicos.
- h. Tratamiento concomitante con corticoide (prednisona o equivalente).
- i. Otros tratamientos concomitantes.
- j. Examen físico: peso, talla, IMC, circunferencia abdominal y circunferencia de cadera, además del NAD y NAT, escala visual analógica (EVA) del dolor, VGP de la actividad de la enfermedad y VGM.

- k. Índice de actividad de la enfermedad: escalas de DAS 28, SDAI/CDAI (12).
- l. Capacidad funcional: cuestionario HAQ (Anexo 10) (97).
- m. Actividad física: cuestionario GPAQ (Anexo 9) (98).
- n. Escala de riesgo cardiovascular: Framingham (67) (Anexos 11, 12, 14 y 15), SCORE (72) (Anexo 16), mSCORE (76).

4.2.3. Laboratoriales:

- a. Perfil lipídico, ácido úrico, glicemia, hemoglobina glicosilada (HbA1c), PCR, VSG, FR, Anti-CCP.

4.3. Instrumento de trabajo:

Se completó el cuaderno de recogida de datos y los cuestionarios, examen físico realizado por el médico investigador, balanza antropométrica, centímetro, esfigmomanómetro manual. Planilla creada en Microsoft Excel 2007, en la misma se cargaron los datos de cada paciente. Una vez obtenidas las autorizaciones pertinentes, previa firma del consentimiento informado, se procedió a la revisión de las historias clínicas de los pacientes con AR seguidos en el servicio de reumatología del Hospital Central del IPS, durante el periodo comprendido entre noviembre 2018 y marzo de 2019. La recolección de la información se realizó en el citado servicio, en un día y horario preestablecido, la extracción de sangre se realizará en el Laboratorio Central del IPS, en un horario establecido para cada paciente.

4.4. Mediciones

4.4.1. Cualitativas

- a. Sexo: nominal, dicotómica, condición orgánica, masculina o femenina.

- b. Residencia/procedencia: nominal, dicotómica, lugar donde se reside, vive; comprende Asunción, gran Asunción (área metropolitana: Luque, Fernando de la Mora, San Lorenzo, Villa Elisa, Lambaré, Mariano Roque Alonso, Ñemby, Capiatá, Limpio, San Antonio, Julián) e interior del país, considerándose que provenían de regiones urbanas si eran de Asunción o área metropolitana de Asunción y de regiones rurales si eran del interior del país.
- c. Profesión/empleo: nominal, politómica, ocupación, facultad u oficio que alguien ejerce y por el que percibe una retribución.
- d. Estado civil: nominal, dicotómica, condición de una persona en relación con su nacimiento, nacionalidad, filiación o matrimonio, que se hacen constar en el registro civil y que delimitan el ámbito propio de poder y responsabilidad que el derecho reconoce a las personas naturales; comprende: soltero, casado, divorciado, viudo, unión de hecho. Se consideró que poseían una relación estable al responder casados o en unión de hecho.
- e. Estrato social: ordinal, según el cuestionario Graffar utilizado para la clasificación socioeconómica de una persona, comprende estrato alto, medio alto, medio, medio bajo, bajo (99) (Anexo 8).
- f. Antecedentes patológicos personales: comprende la presencia o no de:
- Hipertensión arterial: nominal dicotómica, presión arterial sistólica (PAS) $\geq 130/80$ mmHg (100); o estar tomando regularmente medicación antihipertensiva.
 - Dislipidemia: nominal dicotómica, concentración en sangre de colesterol total (CT) de ≥ 200 mg/dL, Colesterol Ligado a Lipoproteínas de Baja Densidad (C-LDL [*Low*

Density Lipoprotein Bound Cholesterol]) ≥ 130 mg/dL, triglicéridos (TG) ≥ 150 mg/dL (101);
o estar tomando regularmente medicación hipolipemiente.

- Diabetes mellitus: nominal, dicotómica, según los siguientes criterios:
 - i. HbA1c $\geq 6,5\%$.
 - ii. Glucemia plasmática en ayunas de ≥ 126 mg/dL en 2 oportunidades.
 - iii. Glucemia a los 120 minutos de prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG) ≥ 200 mg/dL.
 - iv. Glucemia casual ≥ 200 mg/dL y síntomas típicos de hiperglucemia (sed aumentada, poliuria, debilidad) (102);

o estar recibiendo regularmente medicación hipoglicemiante.

- Cardiopatía isquémica: nominal dicotómica, antecedente de haber sufrido infarto agudo de miocardio (IAM), evidencia de lesión miocárdica (definida como una elevación de los valores de troponina cardíaca con al menos un valor superior al límite superior de referencia del percentil 99) con necrosis en un entorno clínico compatible con isquemia miocárdica (103), o padecer enfermedad arterial coronaria estable (SCAD [*Suspected Coronary Artery Disease*]), generalmente caracterizada por episodios de desequilibrio reversible de demanda/oferta del miocardio, relacionados con isquemia o hipoxia, que generalmente son inducibles por el ejercicio, la emoción u otro estrés y son reproducibles, pero que también pueden estar ocurriendo espontáneamente. Tales episodios de isquemia/hipoxia se asocian comúnmente con molestias torácicas transitorias (angina de pecho). SCAD también incluye las fases estabilizadas, a menudo asintomáticas, que siguen a un Síndrome Coronario Agudo (SCA) (104).

- Enfermedad cerebrovascular/ictus: nominal dicotómica, clásicamente definido como un déficit neurológico atribuido a una lesión focal aguda del Sistema Nervioso Central (SNC) por una causa vascular, que incluye un infarto cerebral, hemorragia intracerebral (HIC) y hemorragia subaracnoidea (HSA) (105).

- Enfermedad renal crónica (ERC) estadio 3/4: nominal dicotómica, daño renal definido como anormalidades patológicas o marcadores de daño, incluyendo anormalidades en la sangre, pruebas urinarias o estudios de imágenes, o, un Filtrado Glomerular (FG) <60 ml/min/1,73 m², estadio 3 FG 30-59 ml/min/1,73 m², estadio 4 FG 15-29 ml/min/1,73 m² (106).

g. Antecedentes patológicos familiares: nominal dicotómica, HTA, dislipidemia, DM, cardiopatía isquémica prematura (<55 años en hombres, <65 años en mujeres) (68), enfermedad cerebrovascular/ictus, ERC.

h. Otras comorbilidades: nominal politómica, coexistencia de dos o más enfermedades en un mismo individuo, generalmente relacionadas.

i. Tabaquismo: nominal dicotómica, pudiendo considerarse en caso de ser afirmativo como fumador (persona que ha fumado por lo menos un cigarrillo en los últimos 12 meses), exfumador (persona que habiendo sido fumador se ha mantenido en abstinencia al menos por los últimos 12 meses); y no fumador (persona que nunca ha fumado o ha fumado menos de 100 cigarrillos en toda su vida), datos a ser obtenidos a través de la Encuesta Mundial de Tabaquismo en Adultos (GATS [*Global Adult Tobacco Survey*]) (107) (Anexo 7).

j. Manifestaciones extra articulares: nominal politómica, características de la participación sistémica en la AR: pericarditis, pleuritis, vasculitis cutánea, neuropatía relacionada con vasculitis, síndrome de Felty, escleritis, epiescleritis, glomerulonefritis,

amiloidosis, síndrome de Sjögren secundario, fibrosis pulmonar, bronquiolitis obliterante, nódulos reumatoides subcutáneos (38).

- k. Prótesis articulares: nominal dicotómica, en cadera, rodilla, tobillo, definida como la presencia o ausencia de las mismas (SI/NO)
- l. Tratamiento con FAME sintéticos convencionales: nominal politómica, previos y al momento de la inclusión, comprende metorexato, leflunomida, hidroxiclороquina, sulfasalazina.
- m. Tratamiento con FAME biológicos: nominal politómica, previos y al momento de la inclusión: comprenden: adalimumab, etanercept, tocilizumab, rituximab.
- n. Tratamiento concomitante con glucocorticoides: nominal dicotómica, prednisona o equivalente (SI/NO).
- o. Otros tratamientos concomitantes: nominal politómica, con AINEs, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA-II), betabloqueantes, bloqueantes de canales de calcio, diuréticos, ácido acetil salicílico (AAS), antidiabéticos orales, anticoagulantes orales, etc.
- p. Índice de masa corporal: cualitativa ordinal, medida de referencia para determinar el grado de peso de una persona, calcula mediante el cociente entre el peso (en kg) y la estatura al cuadrado (en metros); bajo peso, delgadez severa, moderada, leve, peso ideal, sobrepeso, obesidad grado I, II, III (108).
- q. Obesidad abdominal: nominal dicotómica, medida de la circunferencia abdominal que supera los 102 centímetros en los varones y 88 centímetros en mujeres (109).

- r. Factor Reumatoide: nominal dicotómica, conjunto de autoanticuerpos que se dirigen contra la fracción Fc de las gammaglobulinas IgG, se definirá como positivo o negativo según el rango de referencia del laboratorio utilizado.
- s. Anticuerpos anti-péptidos citrulinados cíclicos: nominal dicotómica, autoanticuerpos en el suero de pacientes con AR dirigidos contra autoantígenos citrulinados se definirá como positivo o negativo según el rango de referencia del laboratorio realizado.
- t. Índices de actividad: ordinal, definida como remisión, baja actividad, actividad moderada, actividad alta, según los índices de actividad de la enfermedad DAS28, SDAI, CDAI (12,50), ya validados.
- u. Actividad física: nominal dicotómica, medidos por equivalentes metabólicos (METs, [*Metabolic Equivalent of Task*]), cumpliendo o no lo mínimo de actividad física establecido por la OMS en METs/minuto/semana (110), a través de GPAQ (Anexo 9). Un MET se define como la tasa metabólica en reposo, es decir, la cantidad de oxígeno consumido en reposo, sentado tranquilamente en una silla. Se considera que su valor es de aproximadamente 3,5 ml O₂/kg/minuto (1,2 kcal/minuto para una persona de 70 kg) (111). Para el análisis de los datos del GPAQ, se consideraron las siguientes directrices: el consumo calórico de una persona es cuatro veces más alto cuando se está moderadamente activo (MIPA [*Moderate Intensity Physical Activity*]), y ocho veces más alto cuando se está vigorosamente activo (VIPA (*Vigorous Intensity Physical Activity*)), por lo tanto, al calcular el gasto de energía total de una persona usando datos de GPAQ, se asignan 4 MET al tiempo que se pasa en actividades moderadas, y 8 MET al tiempo que se pasa en actividades vigorosas (**Tabla 6**). Los valores de MET se aplican a las variables de tiempo (minutos) de acuerdo con la intensidad (moderada o

vigorosa) de la actividad permitiendo el cálculo de la actividad física total de un tiempo determinado (ejemplo: días, semanas). A lo largo de una semana, para ser considerados suficientemente activos, los pacientes deben hacer al menos:

- 150 minutos de actividad física de intensidad moderada o;
- 75 minutos de actividad física de intensidad vigorosa o;
- una combinación equivalente de actividad física de intensidad moderada y vigorosa que logre al menos 600 MET/minutos.

Tabla 6

*Valores de METs utilizados con el GPAQ**

Dominio	Valor de MET [†]
Trabajo	Valor de MET moderado= 4
	Valor de MET vigoroso= 8
Transporte	Valor de MET de ciclismo y caminata= 4
Recreación/entretenimiento	Valor de MET moderado= 4
	Valor de MET vigoroso= 8

*GPAQ= *global physical activity questionnaire* (cuestionario mundial de actividad física), †MET= metabolic equivalent of task.

Nota: tomado de *Global Physical Activity Questionnaire (GPAQ). Analysis Guide* (112).

4.4.2. Cuantitativas

- Edad: tiempo que ha vivido una persona, numérica discreta racional, expresada en años.
 - edad al momento de la evaluación.
 - edad al inicio de síntomas.
 - edad al diagnóstico de la enfermedad.

- b. Duración de la enfermedad: racional discreta, tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta el momento de la evaluación, calculado a partir de la fecha de inicio de síntomas, numérica discreta racional expresada en años.
- c. Años de instrucción académica: racional discreta, conjunto de cursos que un estudiante sigue en uno o varios establecimientos de docencia expresada en años de estudio. Los años de instrucción académica se tomaron en cuenta desde el primer grado.
- d. Tratamiento con FAME sintéticos convencionales: dosis expresada en miligramos, numérica racional continua; tiempo de tratamiento expresado en meses, numérica intervalar discreta.
- e. Tratamiento con FAME biológicos: dosis expresada en miligramos, numérica racional continua; tiempo de tratamiento expresado en meses, numérica intervalar discreta.
- f. Tratamiento concomitante con corticoide: prednisona o equivalente, dosis expresada en miligramos, numérica racional continua; tiempo de tratamiento expresado en meses intervalar discreta.
- g. Peso: racional continua, fuerza con que la Tierra atrae a un cuerpo expresado en kilogramos.
- h. Talla: racional continua, estatura o altura de las personas expresada en metros.
- i. Circunferencia abdominal: racional continua, se medirá con una cinta métrica, en el punto medio entre la última costilla y la cresta ilíaca, expresado en centímetros.
- j. Circunferencia de cadera: racional continua, se medirá con una cinta métrica, por debajo del límite inferior de la cresta ilíaca, expresado en centímetros.

- k. Presión Arterial: racional discreta, fuerza que ejerce la sangre que circula contra las paredes de las arterias expresada en números (113), medida en mmHg, con un esfigmomanómetro, se anotará la media de 2 mediciones, tras un reposo de 10 minutos.
- l. Número de articulaciones dolorosas: racional discreta, recuento del número de articulaciones dolorosas, se realizará mediante métodos validados basados en el recuento de 28 articulaciones.
- m. Número de articulaciones tumefactas: racional discreta, recuento del número de articulaciones dolorosas, se realizará mediante métodos validados basados en el recuento de 28 articulaciones.
- n. Escala visual analógica del dolor: racional discreta, medición con una escala visual analógica horizontal de 10 cm dividida, mediante marcas verticales, en 10 segmentos iguales de 1 cm. Las mediciones se acompañarán con descriptores numéricos del 0 al 10, con indicadores en los extremos que marquen ningún dolor (0) y máximo dolor (10) (114).
- o. Valoración global del paciente: racional discreta, evaluación global de la enfermedad desde la perspectiva del enfermo. Se utiliza una escala visual analógica horizontal de 10 cm dividida, mediante marcas verticales, en 10 segmentos iguales de 1 cm. Las mediciones se acompañarán con descriptores numéricos del 0 al 10 y con indicadores en los extremos que marquen “muy bien” (0) y “muy mal” (114).
- p. Valoración global del evaluador: racional discreta, evaluación global de la enfermedad desde la perspectiva del médico. Se utiliza una escala visual analógica horizontal de 10 cm dividida, mediante marcas verticales, en 10 segmentos iguales de 1 cm. Las

mediciones se acompañarán con descriptores numéricos del 0 al 10 y con indicadores en los extremos que marquen “muy bien” (0) y “muy mal” (114).

- q. Índices de actividad: racional continua, DAS 28 escala numérica logarítmica del 0,49 al 9,07 calculado mediante la fórmula $DAS28 = 0.56 \times \sqrt{NAD} + 0.28 \times \sqrt{NAT} + 0.7 \times (\ln(VSG) + 0.014 \times VGP)$, SDAI escala numérica del 0,1 al 86 mediante la fórmula $SDAI = NAT28 + NAD28 + EGP + EGM + PCR$ (mg/dL), CDAI escala numérica del 0,1 al 76 calculado mediante la fórmula $CDAI = NAT28 + NAD28 + EGP + EGM$ (12,50).
- r. Cuestionario HAQ: racional continua, media numérica del 0 al 3 (97) (Anexo 10).
- s. Factor reumatoide: racional continuo, valor numérico expresado en UI/ml.
- t. Anticuerpos anti-péptidos citrulinados cíclicos: racional continua, valor numérico expresado en UI/ML.
- u. Perfil lipídico: racional continua, valores de CT, LDL, TG expresados mg/dl.
- v. Glucemia: racional discreta, expresada en mg/dl.
- w. HbA1C: racional continua, expresada en porcentaje.
- x. Velocidad de sedimentación globular: expresada en mm/h.
- y. Proteína C reactiva: expresada en mg/L.
- z. Riesgo Cardiovascular: para el cálculo de riesgo CV por la puntuación de Framingham se utilizó las tablas de riesgo para mujeres (Anexos 11 y 12) y para varones (Anexos 14 y 15) así como para el cálculo de la edad vascular para mujeres y varones, anexos 9 y 12 respectivamente (67). Para la estratificación del riesgo CV por el SCORE (72) se utilizó la tabla de población de alto riesgo (Anexo 17) y se aplicó el factor multiplicador

de 1,5 a todos los pacientes al puntaje de SCORE para la obtención del SCORE modificado (76).

4.5. Tamaño de muestra:

Para una población de 407 pacientes diagnosticados con AR en tratamiento con FAMEB en el Hospital Central Del Instituto De Previsión Social en el año 2017, a un nivel de confianza del 95%, precisión del 5% y esperando encontrar una proporción del 9,2% de pacientes con AR con alto o muy alto riesgo CV (115,116), se precisaron 98 pacientes para el estudio. Previendo un 10% de pérdida de información la muestra queda en 109 pacientes muestra (65).

4.6. Análisis y gestión de datos:

Se aplicaron estadísticas descriptivas. Las variables cualitativas se resumieron en tablas de frecuencias absolutas y porcentajes. Las variables cuantitativas fueron presentadas utilizando la media y desviación estándar. En el análisis de asociación estadístico se realizaron 3 tipos de pruebas, para variables numéricas, como la edad, se usó el test de Correlación de Spearman, para variables binarias, como el sexo, el Test de Rangos de Wilcoxon y para variables categóricas el Test de Kruskal-Wallis, todos con una significancia de valor de p menor a 0,05. Se utilizó el programa estadístico RStudio (98).

4.7. Control de calidad

El investigador personalmente explicó al paciente la naturaleza de la evaluación, corroboró la firma el consentimiento informado y a través de un cuaderno de recogida de datos y cuestionarios validados interrogó al paciente, realizó el examen físico y buscó en el

expediente manual y/o electrónico del paciente, registrando la información adquirida en una plantilla Excel, creada exclusivamente para el estudio y ulterior análisis. Se realizó un control aleatorizado de la información cargada en la plantilla y la información del expediente del paciente.

4.8. Asuntos éticos

Se cumplieron con todos los principios de la ética.

4.8.1. Principio de autonomía: el estudio contó de una nota de consentimiento informado, que se le entregará a cada paciente ser evaluado.

4.8.2. Principio de beneficencia: el paciente evaluado recibió una consulta reumatológica pertinente completa, además de información respecto al riesgo cardiovascular de los pacientes con artritis reumatoide y niveles recomendados por la OMS de actividad física.

4.8.3. Principio de no maleficencia: el estudio es meramente para análisis estadístico ningún dato del paciente será revelado, y no acarreará costo adicional al paciente.

4.8.4. Principio de justicia: a todos los pacientes evaluados se le dará el mismo trato y serán tomados en cuenta por igual sin importar raza, espiritualidad, o nivel socioeconómico.

5. RESULTADOS

Para el análisis se incluyeron 102 pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión. Ninguno de los pacientes incluidos en el estudio tenía historia de cardiopatía isquémica o algún otro evento cardiovascular. Las principales características clínicas y epidemiológicas de la población se presentan en la **Tabla 7**.

Tabla 7

Características clínico epidemiológicas de la población analizada

Total de pacientes, n	102
Género femenino, n (%)	92 (90,19)
Edad al momento del estudio, media \pm DE*	48,46 \pm 11,21
Edad al momento del Dx [†] , media \pm DE	37,18 \pm 10,48
Duración de la enfermedad en años, media \pm DE	12,52 \pm 8,59
Duración de la enfermedad >10 años, n (%)	50 (49,01)
Retraso diagnóstico en años, media \pm DE	1,23 \pm 2,29
Factor reumatoide positivo, n (%)	66 (70,96)
Anti-CCP [‡] positivo, n (%)	61 (85,91)
Peso, media \pm DE	71,83 \pm 12,39
Altura, media \pm DE	1,62 \pm 0,08
IMC [§] (kg ^l /m ^{2¶}), media \pm DE	27,35 \pm 4,53

*DE: desviación estándar; †Dx: diagnóstico; ‡Anti-CCP: anti-*cyclic citrullinated peptide* (anticuerpos antipéptidos citrulinados cíclicos); §IMC: índice de masa corporal; ¶kg= kilogramo; ¶m²= metro cuadrado.

Respecto a la seropositividad de autoanticuerpos de AR, en la tabla 6 se presenta su frecuencia. Se objetivó que 45 (47,36%) presentaban positividad tanto para el FR como para el anti-CCP.

Veinte pacientes (19,60%) presentaban manifestaciones extraarticulares de la AR, siendo la más frecuente la presencia de nódulos reumatoides subcutáneos, **tabla 8**.

Tabla 8

Manifestaciones extraarticulares de la artritis reumatoide en la población analizada

Nódulos reumatoideos subcutáneos	7 (6,86)
Queratoconjuntivitis seca	6 (5,88)
Síndrome de Sjögren	5 (4,90)
Fibrosis pulmonar	2 (1,96)
Neuropatía	1 (0,98)

También fue estudiado el perfil sociodemográfico de los pacientes, el cual se resume en la **tabla 9**.

Tabla 9

Características socio demográficas

Estrato social, Graffar, n (%)	Clase media, 47 (46,07)
Empleo/ocupación, n (%)	Ama de casa, 19 (18,62)
Relación estable ^a , n (%)	63 (61,76)
Procedencia, n (%)	Urbana ^b , 69 (67,64)
Años de instrucción académica, media \pm DE*	13,77 \pm 4,62

*DE: desviación estándar; a. Relación estable: casado o unión de hecho; b. Urbana: área metropolitana de Asunción.

Los pacientes estaban utilizando 3 de 4 tipos de FAMEb disponible en el IPS, 2 de tipo anti-TNF (adalimumab o etanercept) o un anti-IL-6 (tocilizumab), el otro FAME disponible era rituximab, **tabla 10**. El FAMEsc concomitante más frecuentemente prescrito fue el metotrexato (n= 52), con una dosis media de 16,49 \pm 4,49 mg (dosis mínima 7,5 mg, dosis máxima 25 mg) de administración oral en un 90,38%, seguido por la leflunomida de 20 mg (n=34), hidroxiclороquina de 200 mg (n=16; 3 pacientes recibían dosis de 400 mg) y sulfasalazina (n= 4), **tabla 11**. Treinta y cinco (34,31%) pacientes se encontraban tomando

dosis fijas de glucocorticoides a una dosis media de 6,85 mg (dosis mínima 2,5 mg; dosis máxima 20 mg) de prednisona o equivalente, siendo en su mayoría (97,14%) prednisona.

Tabla 10

Tratamiento biológico de los pacientes

Tocilizumab, n (%) + FAMEsc*, n (%)	45 (44,11) + 24 (53,33)
Etanercept + FAMEsc	36 (35,29) + 34 (94,44)
Adalimumab + FAMEsc	21 (20,58) + 21 (100)
Monoterapia	23 (22,54)
FAMEb† previo ^a	17 (16,66)
FAMEsc	79 (77,45)

*FAMEsc: fármaco modificador de la enfermedad sintético convencional; †FAMEb: fármaco antirreumático modificador de la enfermedad biológico; a. 17 pacientes utilizaron un FAMEb previo al tratamiento biológico actual.

Tabla 11

Fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos convencionales concomitante a la terapia biológica

Metotrexato, n* (%)	33 (32,35)
Leflunomida	16 (15,68)
Hidroxicloroquina	2 (1,96)
Sulfasalazina	2 (1,96)
Metotrexato + leflunomida	11 (10,78)
Metotrexato + leflunomida + hidroxicloroquina	3 (2,94)
Leflunomida + hidroxicloroquina	4 (3,92)
Hidroxicloroquina + sulfasalazina	2 (2,94)

a. La n representa el número de casos individuales

Se analizó la presencia de los factores de riesgo clásicos y algunos factores de riesgo predisponentes. La **tabla 12** sintetiza la presencia de los factores de riesgo clásicos: sexo masculino, HTA, DM, dislipidemia y tabaquismo, la **tabla 13** los predisponentes estudiados.

Tabla 12*Factores de riesgo clásicos*

Sexo masculino, n (%)	10 (9,8)
HTA*	52 (50,98)
Dislipidemia	55 (53,92)
DM [†]	6 (5,88)
Tabaquismo [‡]	16 (15,68)

*HTA: hipertensión arterial; †DM: diabetes mellitus; ‡Los tabaquistas y extabaquistas fueron considerados en una misma categoría.

Tabla 13*Factores de riesgo predisponentes*

Obesidad*, n (%)	23 (22,54)
Obesidad abdominal, n (mujeres)	54 (48)
Inactividad física [†] , n (%)	36 (35,64)
Historia familiar de enfermedad coronaria prematura, n (%)	10 (9,80)

*Índice de masa corporal ≥ 30 ; †Valorado por METs/minutos/semana, < 600 M/M/S.

El 65,38% (34/52) de los pacientes con HTA se encontraban recibiendo medicación antihipertensiva siendo los más utilizados los pertenecientes a la familia de los ARA-II (n= 20), seguido por los bloqueantes adrenérgicos (n= 11), IECA (n= 9), bloqueantes cálcicos (n= 7), diuréticos (n= 1) y alfametildopa (n= 1) en monoterapia o en combinación de los mismos. La cifra media (valor mínimo/máximo) de la PAS fue de 122,65 (90/180) mmHg.

El 53,92% de los pacientes fueron clasificados con dislipidemia de los cuales 17 (30,90%) estaban siendo tratados con medicación hipolipemiente (estatinas n= 14, fibratos n= 4). Nueve pacientes se encontraban con dislipidemia mixta, el perfil lipídico de los pacientes se detalla en la **tabla 14**.

Tabla 14*Perfil lipídico, glucemia y metabólico de los pacientes*

Colesterol total, media \pm DE* mg/dL [†]	198,12 \pm 45,93
Colesterol LDL [‡]	120,87 \pm 41,80
Colesterol HDL [§]	52,59 \pm 13,01
Colesterol VLDL [¶]	26,30 \pm 12,65
Triglicéridos	146,84 \pm 131,45
Glucemia	92,28 \pm 35,26
Ácido Úrico	3,78 \pm 1,12

*Desviación estándar; [†]mg/dL: miligramos/decilitros; [‡]LDL: *low density lipoprotein*, colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; [§]HDL: *high density lipoprotein*, colesterol ligado a proteínas de alta densidad; [¶]VLDL: *very low density lipoprotein*, colesterol ligado a lipoproteínas de muy baja densidad.

Seis pacientes (5,88%) resultaron ser diabéticos (media de glucemia \pm DE 165,60 \pm 133,65 mg/dL contra 87,97 \pm 11,33 mg/dL de los no diabéticos) de los cuales 5 se encontraban con antidiabéticos orales (metformina n= 3, sitagliptina n=2, linagliptina n=1, glimepirida n= 1) y 3 bajo tratamiento con insulina. No se pudieron obtener datos suficientes para el análisis de hemoglobina glicosilada por no ser un análisis de rutina. También se recolecto las cifras de ácido úrico de los pacientes sin ninguno llegar a cifras de rango gotoso (mínimo: 2,00; máximo: 6,8 mg/dL) tabla 13.

El tabaquismo estuvo presente en un 15,68% (16/102) de los pacientes, siendo 13 pacientes extabaquistas y 3 tabaquistas actuales. La media \pm DE paquetes año fue de 5,77 \pm 6,78 con un promedio 14,28 \pm 10,84 años de tabaquismo. Para el análisis de riesgo cardiovascular se consideró que los tabaquistas y extabaquistas como una misma categoría.

La media de circunferencia abdominal fue de 91,75 \pm 12,59. En varones la media fue de 100,00 \pm 11,59 cm y en mujeres 90,83 \pm 12,42.

En relación a los antecedentes familiares, 23 pacientes refirieron contar con familiares de primer grado con una cardiopatía isquémica, siendo 11 infarto agudo de miocardio de los cuales 4 fueron prematuros, los demás familiares de pacientes tenían historia de SCA/angor sin infarto agudo de miocardio constatado con 6 casos prematuros. Catorce pacientes tenían antecedentes familiares de ACV, de los cuales 2 era sabidos que fueron isquémico y 1 uno hemorrágico.

Entre otras comorbilidades presentes estaban 14 pacientes (13,72%) que padecían de hipotiroidismo, casi la mitad (48/102) de los pacientes padecían de algún grado de artrosis, y 14 pacientes tenían 1 o 2 prótesis articular (9 prótesis de cadera [2 bilaterales] y 8 prótesis de rodilla [2 bilaterales]).

La actividad de la enfermedad de los pacientes se describe en las **tablas 15, 16 y 17**.

Tabla 15

Actividad de la enfermedad. Exploración física, subjetiva y valores de reactantes de fase aguda

NAD 28 ^a , media ±DE*	2,57 ±4,15
NAT 28 ^b	1,12 ±1,60
VGP [†] (0-100)	30,29 ±21,36
VGM [‡] (0-10)	2,30 ±1,77
VDP [§] (0-10)	3,79 ±5,15
VSG ^a mm [¶]	21,40 ±17,91
PCR ^{**b} mg ^{††} /L ^{‡‡}	6,76 ±16,79

*DE: desviación estándar; †VGP: valoración global del paciente; ‡VGM: valoración global del médico; §VDP: valoración del dolor del paciente; ¶VSG: velocidad de sedimentación globular; ¶mm: milímetros; **PCR: proteína C reactiva; ††mg: miligramos; ‡‡L: litros; a. NAD 28: número de articulaciones dolorosas sobre 28 articulaciones; b. NAT 28: número de articulaciones tumefactas sobre 28 articulaciones. a. 23 pacientes no contaban con resultados de VSG al momento de la evaluación; b. 17 pacientes no contaban con resultados de PCR al momento de la evaluación.

Tabla 16*Actividad de la enfermedad según DAS28*

	VSG*	PCR†
DAS28‡, media ±DE§	3,08 ±1,2	2,57 ±0,96
Alta, n (%)	4 (5,06)	1 (1,17)
Moderada, n (%)	30 (37,97)	20 (23,52)
Baja, n (%)	15 (18,98)	21 (24,70)
Remisión, n (%)	30 (37,97)	43 (50,58)

*VSG: velocidad de sedimentación globular; †PCR: proteína C reactiva; ‡DAS28: *disease activity score of 28 joints*; §DE: desviación estándar.

Tabla 17*Actividad de la enfermedad según SDAI/CDAI*

	SDAI*	CDAI†
media ±DE§	10,21 ±7,90	9,8 ±9,62
Alta, n (%)	0 (0)	7 (6,82)
Moderada, n (%)	7 (8,23)	30 (29,41)
Baja, n (%)	55 (64,70)	45 (44,11)
Remisión, n (%)	23 (27,05)	20 (19,6)

*SDAI: *simplified disease activity index*; †CDAI: *clinical disease activity index*; ‡DE: desviación estándar

Los pacientes con un nivel de actividad física adecuado según lo recomendado por la OMS se exponen en la **tabla 18**. Fue hallado un nivel de sedentarismo promedio de 323,95 ±231,07 minutos (5,38 horas) diarios, entiéndase estar sentado o recostado sin ninguna actividad física.

Tabla 18*Actividad física de los pacientes con artritis reumatoide*

≥ 600 MMS* n, (%)	65 (64,35)
≥ 150 MIPA/S†	69 (68,31)
≥ 75 VIPA/S‡	8 (7,92)

*MMS: METs/minutos/semana; †MIPA: *moderate intensity physical activity* (actividad física de intensidad moderada) /semana; ‡VIPA= *vigorous intensity physical activity* (actividad física de intensidad vigorosa) /semana.

El riesgo CV cardiovascular por la puntuación de Framingham del 2008, usando el perfil lipídico de los pacientes, así como su índice de masa corporal, el SCORE y mSCORE se muestran en las **figuras 1, 2, 3, 4**.

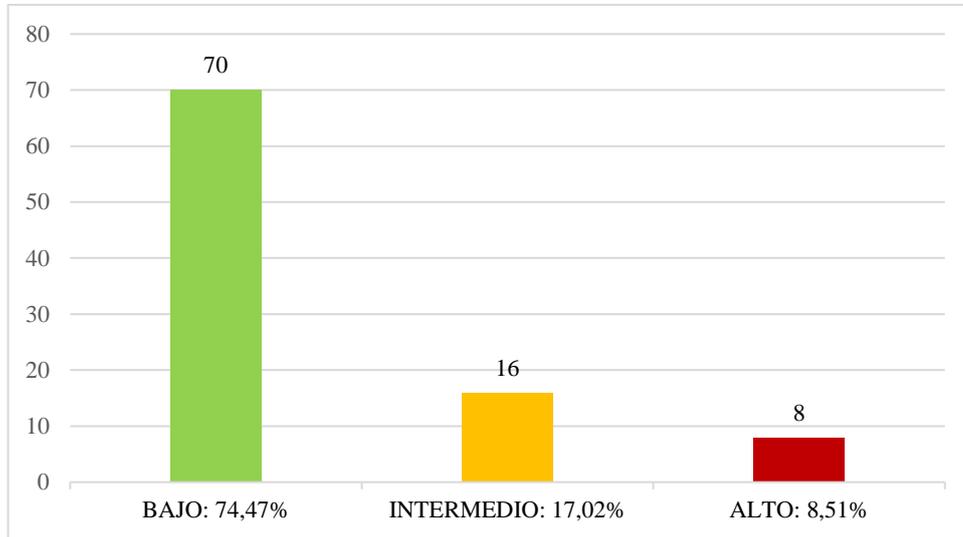


Figura 1. Riesgo cardiovascular por puntuación Framingham 2008 Usando el perfil lipídico.

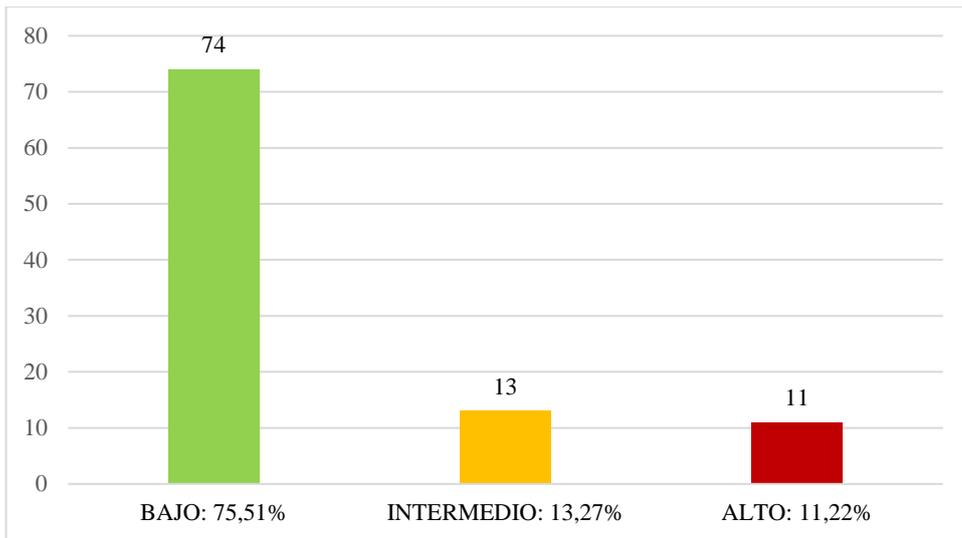


Figura 2. Riesgo cardiovascular por puntuación de Framingham 2008 Usando el índice de masa corporal.

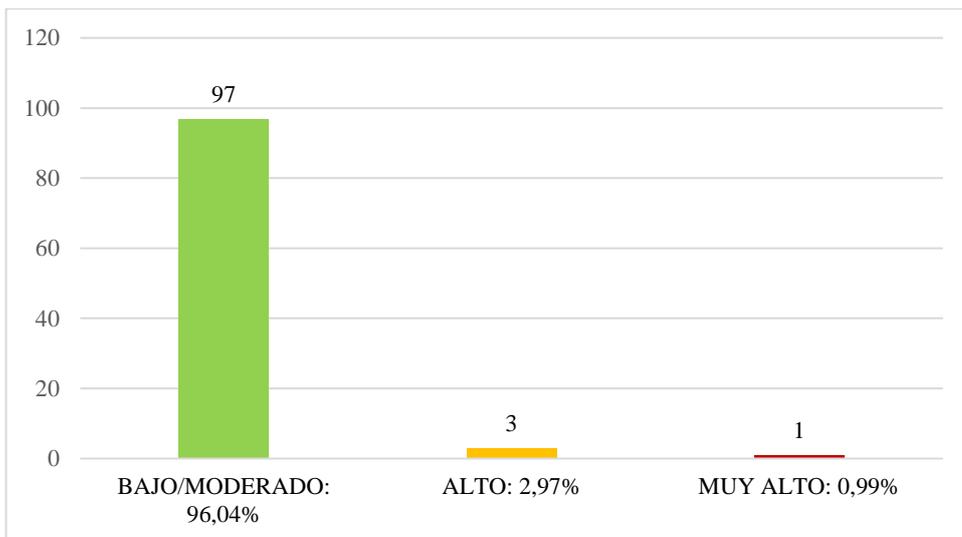


Figura 3. Riesgo cardiovascular por puntuación de SCORE. Basado en la tabla de alto riesgo.

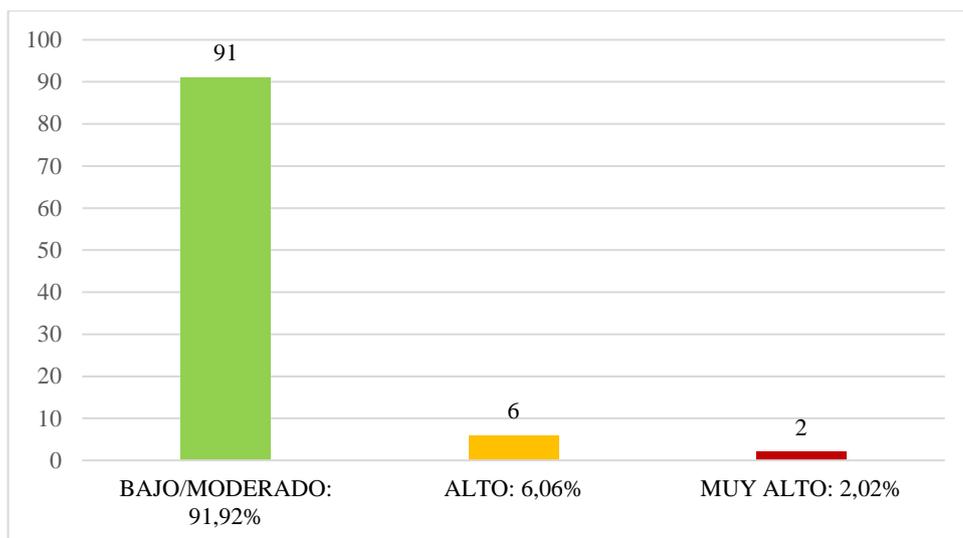


Figura 4. Riesgo cardiovascular por puntuación de mSCORE. Basado en la tabla de alto riesgo.

El factor de riesgo promedio por la puntuación de Framingham fue de $0,18 \pm 1,07$, con una edad vascular media de $53,30 \pm 20,85$. El promedio de SCORE fue de $1,16 \pm 1,69$ y del mSCORE $1,46 \pm 2,22$.

Se analizaron las posibles relaciones de las características clínico-laboratoriales y terapéuticas, así como de actividad física con el riesgo cardiovascular de los pacientes.

Con la puntuación de Framingham se tomó en cuenta el factor de riesgo proporcionado por cada paciente y la puntuación de Framingham basado en el IMC ya que poseían el mayor número de pacientes con alto riesgo cardiovascular. Los factores de riesgo clásicos como la edad, la HTA, dislipidemia, DM, mostraron relaciones positivas obvias con los índices de puntuación de riesgo Framingham, no así el sexo ni el tabaquismo, **tabla 18**. Notablemente se encontró relaciones significativas entre los años de evolución de la enfermedad, >10 años la

evolución de la enfermedad, la presencia de manifestaciones extraarticulares de la AR y el HAQ, y el riesgo cardiovascular, **tabla 19, figuras 5 y 6, 7 y 8.**

Tabla 19

Relaciones entre las diferentes variables de estudio y el riesgo cardiovascular por Framingham

Variables	Factor de riesgo Framingham 2008	Framingham 2008
Edad	<0,001	<0,001
Sexo	0,8795	0,311
Hipertensión arterial	<0,0001	<0,001
Dislipidemia	<0,0001	0,003
Diabetes mellitus	0,0002	<0,001
Tabaquismo	0,1322	0,059
Procedencia	0,1846	0,625
Estrato social	0,8247	0,653
Años de escolaridad	0,1404	0,154
Relación estable	0,5141	0,279
Índice de masa corporal	0,001	0,001
Obesidad	0,0339	0,004
Terapia actual con glucocorticoides	0,0811	0,221
Terapia actual con AINEs	0,867	0,461
Terapia biológica	0,2253	0,077
Terapia biológica previa	0,9802	0,816
Uso concomitante de FAMEsc [†]	0,9802	0,847
Evolución de la enfermedad (años)	0,001	<0,001
Mayor a 10 años de enfermedad	0,0003	0,001
Actividad de la enfermedad	DAS28 [‡] VSG [§]	0,2975 0,925
	DAS28 PCR ^v [¶]	0,5465 0,845
	SDAI ^{¶¶} CDAI ^{**}	0,5051 0,1967
Serología FR ^{††} y anti-CCP ^{‡‡}		0,6995 0,279
Manifestación extraarticular		0,0303 0,015
HAQ ^{§§}		0,0071 0,046
Sedentarismo		0,4153 0,376
Actividad física	M/M/S MIPA ^{¶¶¶} VIPA ^{***}	0,6985 0,9589 0,0970
		0,111 0,239 0,512

*AINEs: antiinflamatorios no esteroideos; †FAMEsc: fármaco modificador de la enfermedad sintético convencional; ‡DAS28: *disease activity score 28*; §VSG: velocidad de sedimentación globular; ¶PCR: proteína C reactiva; ¶¶SDAI: *simplify disease activity index*; **CDAI: *clinical disease activity index*; ††FR: factor reumatoide; ‡‡anti-CCP: anti-*cyclic citrullinated peptide* (anticuerpos antipéptidos citrulinados cíclicos); §§HAQ: *Health Assessment Questionnaire*; ||MMS: METs/minutos/semana; ¶¶¶MIPA: *moderate intensity physical activity* (actividad física de intensidad moderada)/semana; ***VIPA= *vigorous intensity physical activity* (actividad física de intensidad vigorosa)/semana.

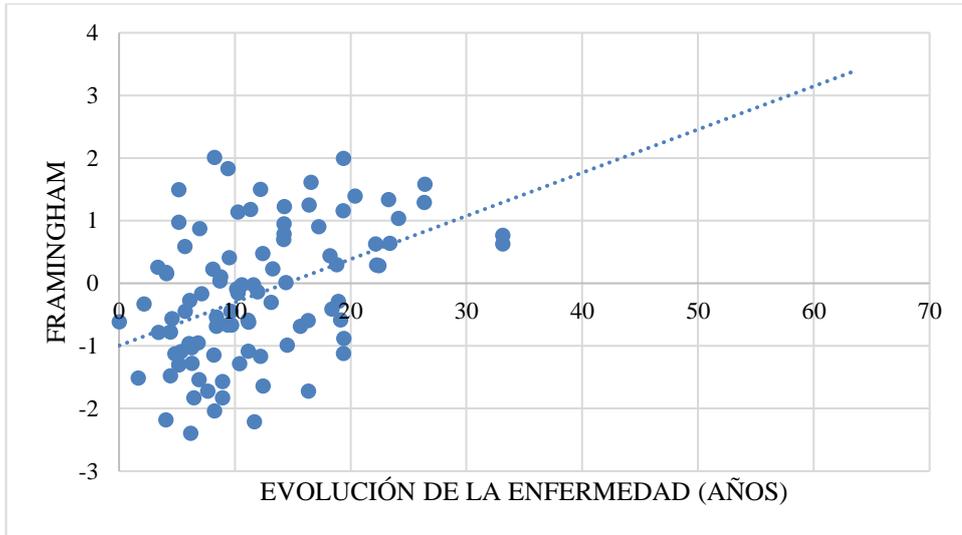


Figura 5. Relación entre factor de riesgo cardiovascular por Framingham y los años de evolución de la enfermedad

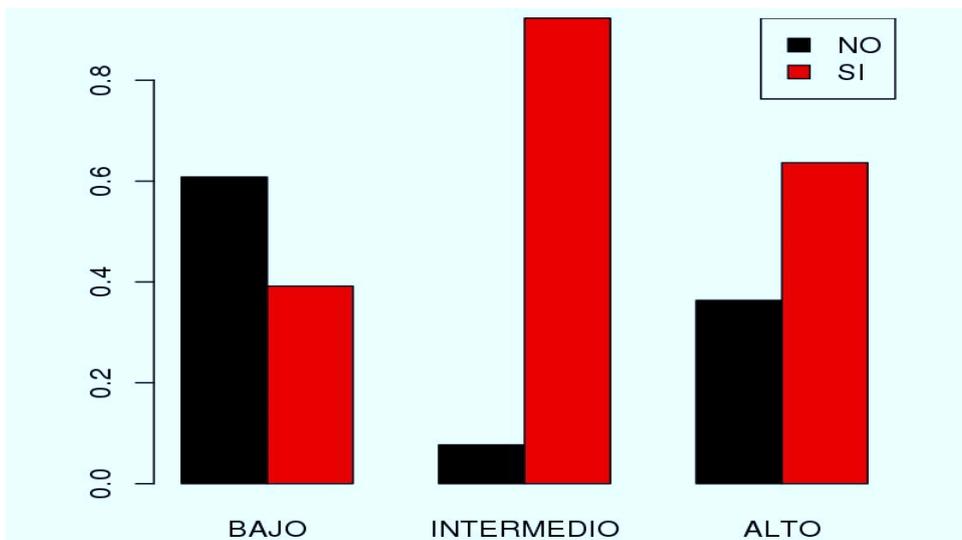


Figura 6. Relación entre la evolución de la enfermedad >10 años y el riesgo cardiovascular por Framingham
 NO: <10 años de evolución; SI: >10 años de evolución

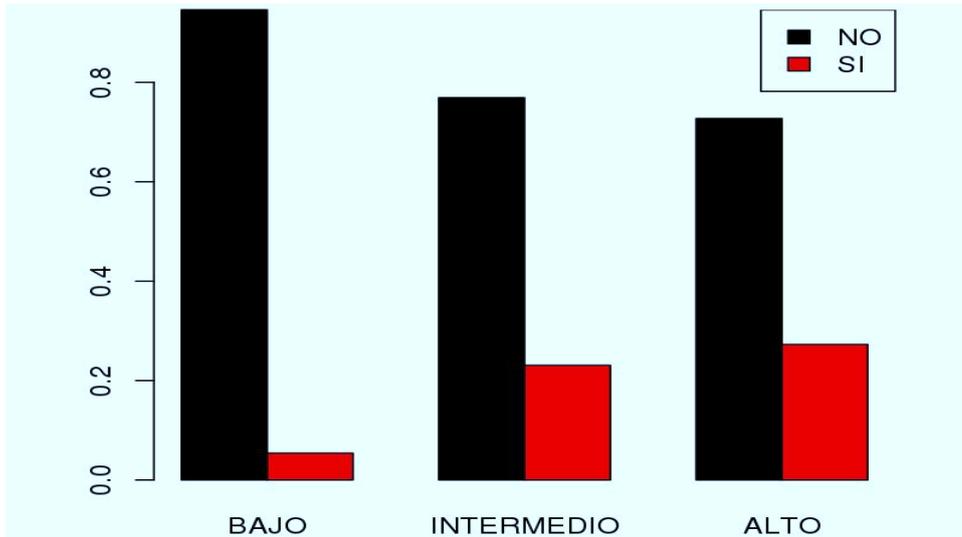


Figura 7. Relación entre la presencia de manifestaciones extraarticulares de la artritis reumatoide y el riesgo cardiovascular por Framingham.
 NO: no manifestaciones extraarticulares; SI: si manifestaciones extraarticulares.

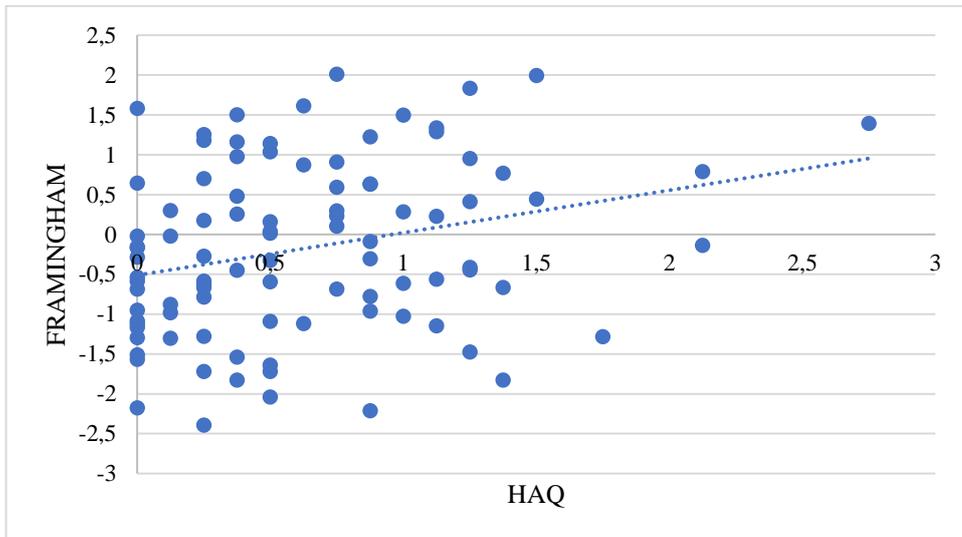


Figura 8. Relación entre el HAQ y el factor de riesgo cardiovascular por Framingham

Con las puntuaciones de SCORE y mSCORE se encontraron, complementariamente con el Framingham, relaciones significativas con el sexo y el tabaquismo, $p= 0,003$ y $p= 0,012$ respectivamente. La edad mostró significancia con el mSCORE. Sólo con el mSCORE se encontraron relaciones significativas con la evolución de la enfermedad y >10 años de evolución de la enfermedad. La significancia con las manifestaciones extraarticulares de la AR pudo reproducirse con la puntuación de SCORE **tabla 20, figuras 9, 10, 11 y 12.**

Tabla 20

Relaciones entre las diferentes variables de estudio y el riesgo cardiovascular por SCORE y mSCORE

Variables		SCORE*	mSCORE†
Edad		0,219	0,003
Sexo		0,003	0,006
Hipertensión arterial		0,426	0,067
Diabetes mellitus		1,000	1,000
Dislipidemia		0,259	0,343
Tabaquismo		0,012	0,001
Procedencia		1,000	0,264
Estrato social		0,704	0,669
Años de escolaridad		0,145	0,095
Relación estable		0,386	0,710
Índice de masa corporal		0,371	0,346
Obesidad		0,206	0,101
Terapia actual con glucocorticoides		0,110	0,846
Terapia actual con AINEs‡		0,285	0,504
Terapia biológica		0,209	0,575
Terapia biológica previa		0,131	0,360
Uso concomitante de FAMEsc§		0,651	0,358
Evolución de la enfermedad (años)		0,177	0,004
Mayor a 10 años de enfermedad		0,052	0,002
Actividad de la enfermedad	DAS28 VSG [¶]	0,303	1,000
	DAS28 PCR ^{**}	0,593	0,268
	SDAI ^{††}	0,881	0,681
	CDAI ^{‡‡}	0,322	0,939
Serología FR ^{§§} y anti-CCP		0,079	0,182
Manifestación extraarticular		0,039	0,154
HAQ ^{¶¶}		0,394	0,531
Sedentarismo		0,574	0,303
Actividad física	M/M/S ^{***}	0,138	0,246
	MIPA ^{†††}	0,497	0,845
	VIPA ^{‡‡‡}	1,000	1,000

*SCORE: *Systematic COronary Risk Evaluation*; †mSCORE: *modified Systematic COronary Risk Evaluation*; ‡AINEs: antiinflamatorios no esteroideos; §FAMEsc: fármaco modificador de la enfermedad sintético convencional; ||DAS28: *disease activity score 28*; ¶VSG: velocidad de sedimentación globular; **PCR: proteína C reactiva; ††SDAI: *simplify disease activity index*; ‡‡CDAI: *clinical disease activity index*; §§FR: factor reumatoide; ||anti-CCP: anti-*cyclic citrullinated peptide* (anticuerpos antipéptidos citrulinados cíclicos); ¶¶HAQ: *Health Assessment Questionnaire*; ***MMS: METs/minutos/semana; †††MIPA: *moderate intensity physical activity* (actividad física de intensidad moderada)/semana; ‡‡‡VIPA= *vigorous intensity physical activity* (actividad física de intensidad vigorosa)/semana.

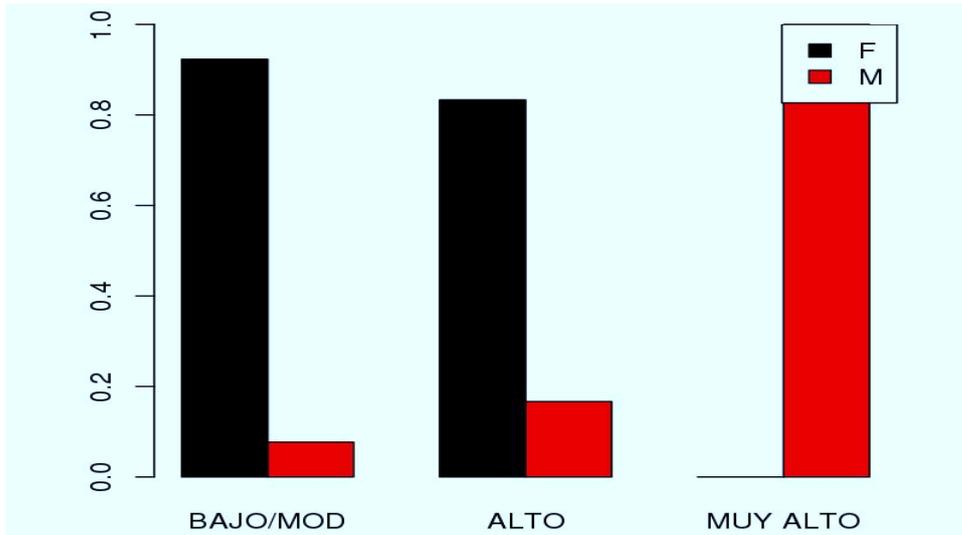


Figura 9. Relación entre el sexo y el mSCORE
 F: femenino; M: masculino; BAJO/MOD: bajo/moderado.

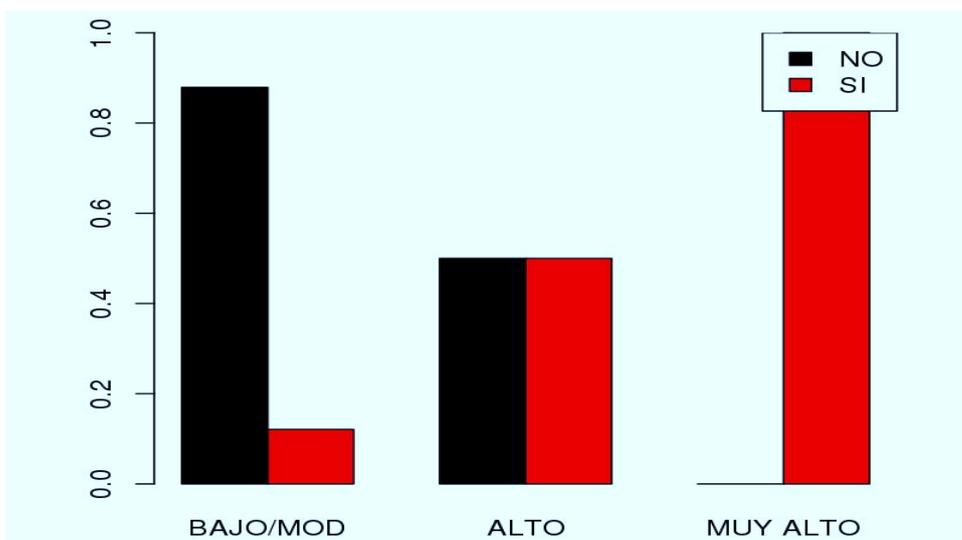


Figura 10. Relación entre el tabaquismo y el mSCORE
 NO: no tabaquista; SI: si tabaquista; BAJO/MOD: bajo/moderado.

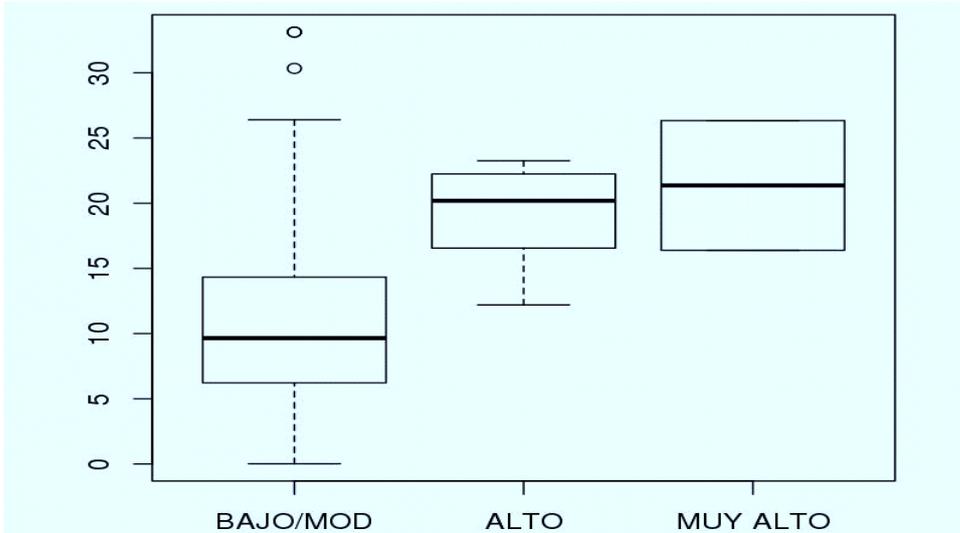


Figura 11. Relación entre el riesgo cardiovascular por mSCORE y los años de evolución de la enfermedad
BAJO/MOD: bajo/moderado

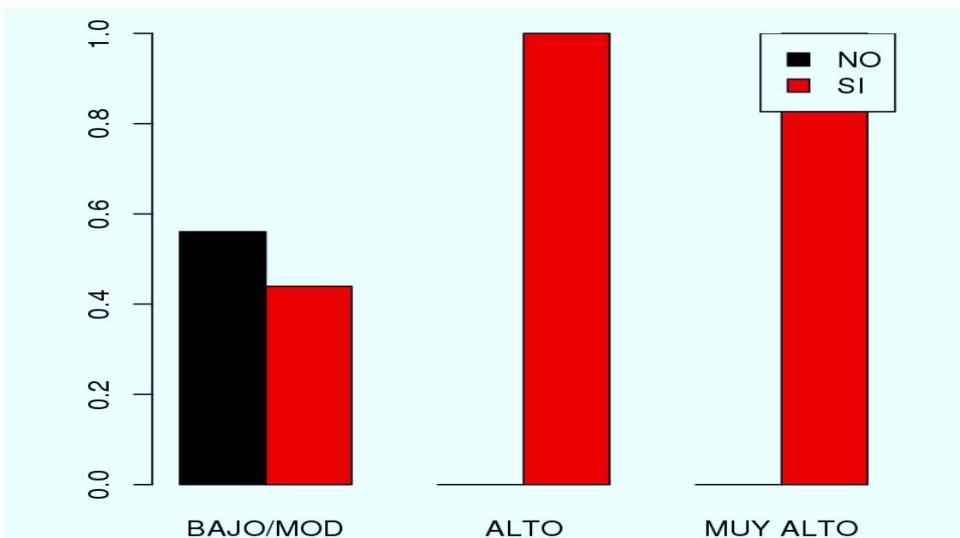


Figura 12. Relación entre la evolución de la enfermedad >10 años y el riesgo cardiovascular por mSCORE
NO: <10 años de evolución; SI: >10 años de evolución

6. DISCUSIÓN

Está bien documentado que los pacientes con AR tienen un exceso de mortalidad en comparación con la población general, en parte debido a un mayor riesgo de eventos cardiovasculares y muerte cardiovascular (119). Con este estudio apuntamos a demostrar el riesgo cardiovascular de los pacientes paraguayos con AR.

La población estudiada era de pacientes con AR ya establecida, con casi la mitad superando los 10 años. En su mayoría eran de sexo femenino en la quinta década de la vida. Estas cifras son similares a las encontradas por Galarza-Delgado et al. en 116 pacientes estudiados con el mismo fin donde reportaron una duración de la edad similar, un predominio de sexo femenino en un 93,1% aunque con una media de edad mayor de 56 (120).

El nivel socioeconómico ha demostrado estar en relación inversa con el riesgo CV (121). Socio demográficamente nuestros pacientes en su mayoría pertenecían a la clase media provenientes de zonas urbanas y con relación de pareja estable.

Los anticuerpos anti CCP han demostrado no sólo ser marcadores específicos de la AR, sino que además se los ha relacionado con la patogénesis y con una enfermedad más agresiva, empeorando muchas veces el pronóstico de los pacientes (122). En esta cohorte de pacientes cerca del 85% tenían anticuerpos anti CCP positivos y casi la mitad de los mismo eran anti CCP y FR positivos, cifras muy similares a lo descrito en una cohorte paraguaya, donde el 85% era anti CCP positivo y el 76% tenían FR positivo (123).

La terapia biológica ha demostrado ser bien tolerada y parece carecer de un aumento significativo en los eventos adversos CV en respuesta al tratamiento con los agentes evaluados (124). En nuestro estudio la terapia biológica más utilizada resultó ser el tocilizumab, solo el 22,54% del total de pacientes se encontraban en monoterapia siendo el metotrexato el FAMEsc más utilizado.

Es importante destacar que la actividad de la enfermedad está relacionada de manera indirecta con el aumento del riesgo CV en pacientes con AR, puesto que aquellos con una actividad persistentemente elevada se asocian a una carga inflamatoria mayor, que podría explicar el exceso de riesgo que tienen los pacientes con AR (125). La mayoría de los pacientes incluidos en el estudio estaban en remisión o en baja actividad, cumpliendo así el objetivo del tratamiento.

La presencia de los factores de riesgo cardiovascular en la AR es variada según las diferentes literaturas. Dos grandes estudios recientes describieron la presencia de factores de riesgo CV en los pacientes con AR. El primero Crowson et al. en un estudio de desenlace cardiovascular con 5638 pacientes de 13 centros reumatológicos describió la presencia de hipertensión en un 42%, diabetes en un 7% e historia de tabaquismo en un 52%, acotando que los varones presentaban mayor carga de los factores de riesgo tradicionales incluyendo una edad mayor, más HTA y tabaquismo en comparación con las mujeres con una significancia estadística ($p = <0,001$ para todos) (126). El segundo, un estudio poblacional que incluyó a 53.215 pacientes con AR informó una prevalencia aumentada de DM y obesidad, no así de la HTA y dislipidemia en comparación a la población general; la prevalencia de DM y obesidad fue de 14.29% y 24.19% respectivamente (127). An et al. en una cohorte de 1522 pacientes

reportó una prevalencia aumentada de los factores tradicionales, hipertensión (74,2%), diabetes (40,9%), obesidad (33,9%) y tabaquismo (10,4%) respecto a los controles, pero con cifras medias inferiores de valores laboratoriales de lípidos (128). González et al. documentó una probabilidad de tabaquismo significativamente mayor en pacientes con AR en comparación con sujetos sin AR ($p= 0,001$), no encontrando una mayor prevalencia de HTA, dislipidemia, DM obesidad o historia cardíaca personal y familiar (83). Los datos presentados muestran la heterogeneidad de la presencia de los factores de riesgo cardiovasculares tradicionales en la AR, siendo un tema de debate.

En el 2017 una cohorte paraguaya de 177 pacientes con AR reportó un 38% de HTA y porcentajes menores con los otros factores de riesgo tradicionales, 12% de dislipidemia, 5,2% de diabetes y 7,9% de tabaquismo (123). Nuestro estudio reporta cifras mayores respecto a la presencia de factores de riesgo CV con 51% de hipertensión, 54% de dislipidemia, 6% de diabetes y el doble en la presencia de tabaquismo. A nivel regional en una cohorte brasilera con un número similar de pacientes ($n= 100$) reportó cifras proporcionalmente similares de los factores de riesgo a lo hallado por nuestro estudio con unos porcentajes de HTA de 48%, dislipidemia 69%, diabetes en un 8%, y tabaquismo 18% (116).

En el país se ha reportado un porcentaje de obesidad de 22,22% en un reporte preliminar de 45 pacientes con AR que acudían a hospital de día del Hospital Nacional de Itauguá (129), y que contrasta con lo publicado en una serie de 165 pacientes con AR del Hospital de Clínicas, donde la cifra de obesidad fue de 40% pero con IMC relativamente similares ($27 \pm 6,2 \text{ kg/m}^2$ y $28,7 \pm 5,38 \text{ kg/m}^2$ respectivamente) (130). En nuestro estudio la obesidad estuvo presente en un 23% y la obesidad abdominal en 48%. La media de obesidad abdominal en nuestros

pacientes fue de $91,75 \pm 12,59$ centímetros (cm). En un estudio de 131 pacientes y 121 controles por Giles et al en el *Johns Hopkins Arthritis Center*, informaron un promedio de circunferencia abdominal de 95 ± 15 cm, con índices de masa corporal y la circunferencia abdominal similares entre los pacientes con AR y los del grupo control (97 ± 11 cm, $p= 0,28$). Demostraron que, a pesar de la similitud de medidas antropométricas, las áreas de grasa visceral y subcutánea medidas por tomografía abdominal, las medias ajustadas fueron respectivamente más alta (+51%) para los hombres ($p= 0,005$) y mujeres (+68%) ($p= <0.001$) con AR en comparación con los controles (131).

Poco más del tercio de nuestros pacientes resultaron ser físicamente inactivos de acuerdo a los establecido por la OMS de <600 M/M/S, con $323,95 \pm 231,07$ minutos diarios de tiempo sedentario. En un estudio por Fenton et al, 61 pacientes con AR reportaron una cifra de $497,42 \pm 68,28$ minutos/día de sedentarismo, en este caso medido por acelerómetro. Demostraron que el tiempo sedentario diario promedio (minutos/día) se asoció significativamente de manera positiva con el riesgo de ECV a 10 años por la puntuación QRISK2 (132). Asimismo, un estudio asiático donde se estudió el conocimiento y la percepción del riesgo cardiovascular por los pacientes con AR, la inactividad física fue el factor de riesgo de ECV más común encontrado, con un 77% que no realizaba actividad física moderada tres o más veces por semana (133).

La historia familiar de enfermedad coronaria en nuestros pacientes estuvo presente en 23%, siendo un 10% prematuros. El estudio COMORA que abarcó 3920 pacientes analizados de 17 centros de los cuales 2 fueron sudamericanos, Argentina y Uruguay reportaron un 16% y 24% de historia familiar cardiaca entre sus 200 y 30 pacientes respectivamente (134).

Gonzalez et al. en su cohorte de 603 pacientes reportó un 47% de historia cardiaca familiar sin significancia estadística respecto al desarrollo de ECV (83).

El riesgo cardiovascular de nuestros pacientes resultó ser bajo. Se pudo reproducir la proporción esperada de la muestra de pacientes con alto riesgo CV, que resulto en un 9% y 11% de los pacientes por la puntuación de Framingham por lípidos e IMC respectivamente. El SCORE arrojó cifras de alto y muy alto riesgo en un 3% y 1%, y aplicando el factor de riesgo de 1,5 para el mSCORE a los pacientes esas cifras fueron duplicadas en 6% y 2% respectivamente.

El estudio brasilero de De Campos et al demostró una variación similar. La estratificación por SCORE mostró que el 11% de los pacientes eran de alto riesgo ($\geq 5\%$), cuando se utilizó el mSCORE para la estratificación del riesgo, esta cifra subió al 36% de los pacientes con AR (116). En la Argentina un estudio multicéntrico de 409 pacientes informo un alto riesgo por la puntuación de Framingham por lípidos de 7% y por mSCORE de 20%, porcentajes parcialmente similares a nuestra población (135). Un estudio italiano de 84 pacientes calculó el riesgo cardiovascular por 4 puntuaciones entre ellos el Framingham por IMC y el mSCORE arrojando resultados de alto riesgo en 28.6% y 19.0% respectivamente (136). En este estudio la puntuación de Framingham por IMC entregó los valores más altos de riesgo de ECV previsto, nuestro estudio concuerda con este hallazgo, donde el mayor porcentaje de alto riesgo cardiovascular fue concebido por el Framingham por IMC.

Hasta la fecha no existe un modelo de puntuación preciso para la AR. Es sabido que las puntuaciones de SCORE y Framingham subestiman el riesgo cardiovascular en niveles de riesgo bajo e intermedio y, sobre todo, sobreestima el riesgo de cardiovascular observado a

niveles de riesgo más altos (137). El QRISK2 es algoritmo para la determinación de riesgo CV que incluye a la AR como un factor de riesgo tiende a sobreestimar el riesgo (137). El *Expanded Risk Score in Rheumatoid Arthritis* (ERS-RA) es una puntuación específica para la enfermedad que incorpora varios factores específicos de la AR como el uso de glucocorticoides, la duración de la enfermedad, la actividad de la enfermedad por CDAI y el HAQ modificado, fue desarrollada y validada internamente utilizando datos del registro *Consortium of Rheumatology Researchers of North America* (CORRONA) en los Estados Unidos (138). Este último, así como como el Qrisk2 y el factor multiplicador EULAR no predicen el riesgo de ECV con mayor precisión en pacientes con AR que las calculadoras de riesgo de ECV desarrolladas para la población general (139). De hecho, las últimas recomendaciones EULAR para el manejo del riesgo CV en la AR no es mandatorio la presencia de ciertas características de la AR para la aplicación del factor de multiplicación 1.5, debido aumento del riesgo de ECV en pacientes que se encuentran en las primeras etapas de la AR, pacientes con una artritis temprana y pacientes sin manifestaciones extraarticulares (76). Para agregar, las puntuaciones tradicionales pueden no estimar correctamente el riesgo en las mujeres, que constituyen la mayoría de los pacientes con AR (140).

Los objetivos secundarios de este estudio fueron explorar las asociaciones entre el riesgo cardiovascular de los pacientes y sus características tanto sociodemográficas como clínico laboratoriales y terapéuticas.

Relaciones significativas obvias fueron encontradas respecto a los factores de riesgo cardiovasculares tradicionales y la estratificación de riesgo cardiovascular por Framingham; mayor edad, hipertensión arterial, presencia de DM, dislipidemia, así como como para el índice

de masa corporal y obesidad, no así con el sexo y el tabaquismo que también son factores de riesgo tradicionales. Además, relaciones significativas entre los años de evolución de la enfermedad, tener >10 años de la enfermedad, la presencia de manifestaciones extraarticulares de la AR y el HAQ.

Con el SCORE y mSCORE se encontraron relaciones significativas complementarias al Framingham; el sexo y el tabaquismo estaban en relación con el riesgo cardiovascular, así como también la edad con el mSCORE. Esto se alinea por lo encontrado en los estudios por Rosales-Alexander et al. y Gómez-Vaquero et al. donde los factores de riesgo de edad, el sexo y el tabaquismo mostraban significancia estadística con el mSCORE (141,142). No se halló una significancia estadística con los demás factores de riesgo tradicionales, si se pudo reproducir la significancia estadística hallada con el Framingham con los años de evolución de la enfermedad, que también fue mencionada por uno de los estudios previamente mencionados (141), y tener >10 años de enfermedad con el mSCORE y solo con el SCORE la significancia con las manifestaciones extraarticulares. El IMC, la obesidad ni el HAQ demostraron tener relación con las puntuaciones de SCORE.

No se encontraron relaciones significativas entre la procedencia de los pacientes, el estrato social, los años de instrucción académica, su situación conyugal, el grado de actividad de la enfermedad, el tratamiento utilizado, la serología, la actividad física y el sedentarismo, este último que fue discutido previamente, y las puntuaciones analizadas.

Respecto a la duración de la enfermedad, Wagan et al en un estudio de 246 pacientes con AR, señalaron que los pacientes mayores con una duración de la enfermedad de más de siete años tenían cuatro veces más probabilidades de tener un puntaje de riesgo de Framingham

alto, LDL moderado a alto y diabetes mellitus con una alta relación de probabilidad (valor $p < 0.05$) (143).

Las manifestaciones extraarticulares y tener >10 años de duración de la enfermedad, son riesgos conocidos de factor de riesgo cardiovascular, junto con la seropositividad para el FR y el anti-CCP, EULAR en un principio los consideró criterios específicos de la enfermedad para la aplicación del factor de riesgo de 1,5 (75,76). En un artículo español por Gómez-Vaquero et al con 200 pacientes ambulatorios consecutivos con AR reportaron 27% de manifestaciones extraarticulares de los cuales 14% eran nódulos reumatoides, 15% síndrome de Sjögren secundario, 4% enfermedad pulmonar intersticial, 2% derrame pleural y 1% vasculitis reumatoide. Así como en nuestras observaciones, los nódulos reumatoides y el síndrome de Sjögren resultaron ser las más frecuentes (142), mientras que en la cohorte de pacientes paraguayos del Hospital de Clínicas la presencia de manifestaciones extraarticulares fue un poco menor (15%) (130). Turesson et al demostraron que las manifestaciones extraarticulares de la AR se asocian a un riesgo significativamente mayor de primeros eventos de ECV ($p = 0.001$), y también con un mayor riesgo de enfermedad coronaria de nueva aparición, ajustado por edad, sexo y tabaquismo (cociente de riesgos [HR, *Hazard ratio*] 3,16; IC del 95%: 1,58 a 6,33) (144).

En el mismo estudio se reportó un 53% de pacientes con más de 10 años de evolución de la enfermedad, porcentaje comparable a nuestra muestra de 102 pacientes donde el 49,01% tenían más de 10 años de peso de la enfermedad. Radovits et al en una cohorte de inicio de 1049 pacientes con AR analizaron las tendencias temporales de la mortalidad en la AR

encontrando que el exceso de mortalidad surgió después de 10 años de duración de la enfermedad, con la enfermedad cardiovascular como la causa más común de muerte (145).

Hallamos que a mayor valor de HAQ mayor era el riesgo cardiovascular otorgado por la puntuación de Framingham, esto está en concordancia con el estudio por Farragher et al donde midieron el HAQ al inicio y a los 1 año de pacientes con poliartritis inflamatoria (PI) reportando que la mortalidad ajustada por edad y sexo aumentó en 1,29 (IC del 95%: 1,05 a 1,58) y 1.48 (IC del 95%: 1,23 a 1,77) con cada aumento de la unidad en la puntuación HAQ medida al inicio o a los 1 año respectivamente concluyendo que el HAQ es un predictor independiente de mortalidad por todas las causas y de ECV subsiguientes en personas con PI y AR (146), esta acotación también es válida para la población general (147). Además, la versión corta de HAQ está incluido como un factor de riesgo en el ERS-RA (138).

La actividad de la enfermedad no estuvo en relación con el riesgo cardiovascular, pero se ha demostrado que la reducción de la actividad de la enfermedad promediada en el tiempo en la AR se asocia con menos eventos cardiovasculares (148). Asimismo, se ha mencionado que el aumento de la VSG y la PCR se asociaron con un aumento de aproximadamente el doble en el riesgo de IM y ACV, esto, en una cohorte de pacientes con AR en su mayoría varones durante un seguimiento de 4,5 años (149).

No se encontraron diferencias en relación al riesgo CV entre los distintos FAMEb utilizados. A nuestro conocimiento no existe estudios de comparativos de riesgo cardiovascular entre los diferentes FAMEb. Un estudio retrospectivo post hoc con datos de 3986 pacientes con AR en tratamiento con tocilizumab con FAMEsc o en monoterapia, el antecedentes de historia cardiaca, la edad, el índice aterogénico (relación de colesterol total a colesterol HDL)

y la actividad de la enfermedad de la AR se asociaron independientemente con ECV durante el seguimiento de 3,6 años (150).

Consideramos la utilización de terapia biológica, así como la gran presencia de marcadores serológicos de la enfermedad como el punto fuerte de este estudio teniendo en cuenta que se tratan de medicamentos que han demostrado gran eficacia para el control de la enfermedad en casos cuya actividad es elevada y la presencia misma de los marcadores serológicos confieren un mayor riesgo CV.

Presentamos limitaciones en no poseer una muestra homogénea en cuanto al tratamiento biológico recibido, así como una alta hegemonía del sexo femenino ya que la mayoría de los estudios de prevalencia muestran un exceso femenino-masculino de entre 2:1 y 3:1 (36) y considerando que el riesgo CV es mayor en varones.

Este es el primer estudio paraguayo en presentar el riesgo cardiovascular por 2 puntuaciones diferentes en una población de pacientes con una enfermedad inflamatoria recibiendo medicación inmunosupresora biológica, su relación con los factores de riesgos CV y las características de la enfermedad. Los hallazgos concuerdan con estudios similares de riesgo CV a nivel nacional, regional, e internacional respecto a los factores de riesgo preponderantes en la enfermedad y el bajo porcentaje de pacientes con alto riesgo de ECV a pesar de ser una población susceptible patologías cardiovasculares. La evaluación de los factores de riesgo CV durante una consulta reumatológica ambulatoria puede ser muy laboriosa pero es factible de ser realizada (151), de ser implementada siempre beneficiaría enormemente a los pacientes.

7. CRITERIOS DE VALIDACIÓN

No corresponde.

8. CONCLUSIÓN

El riesgo cardiovascular de los pacientes con AR en tratamiento con terapia biológica es bajo, con solo un pequeño porcentaje de pacientes que presentan alto riesgo cardiovascular según las puntuaciones de Framingham y SCORE en una mayoría de pacientes mujeres en la quinta década de la vida, de clase media de zonas urbanas, con marcadores serológicos positivos de AR pero con baja actividad de la enfermedad y bajo nivel de actividad física. Los factores de riesgo clásicos más frecuentes fueron la dislipidemia y la hipertensión arterial con claras relaciones de mayor riesgo cardiovascular con los factores de riesgo tradicionales, al igual que con características propias de la AR como la duración de la enfermedad, las manifestaciones extraarticulares y el nivel de discapacidad. Identificar a los pacientes con alto riesgo cardiovascular y sus factores de riesgo es de suma importancia para el seguimiento integral del paciente.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Dadoun S, Zeboulon-Ktorza N, Combescure C, Elhai M, Rozenberg S, Gossec L, et al. Mortality in rheumatoid arthritis over the last fifty years: Systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine*. enero de 2013;80(1):29-33.
2. Nordgren B, Fridén C, Demmelmaier I, Bergström G, Opava CH. Long-term health-enhancing physical activity in rheumatoid arthritis--the PARA 2010 study. *BMC Public Health*. 1 de junio de 2012;12:397.
3. Iversen MD, Frits M, von Heideken J, Cui J, Weinblatt M, Shadick NA. Physical Activity and Correlates of Physical Activity Participation Over Three Years in Adults With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res*. 1 de octubre de 2017;69(10):1535-45.
4. Zegkos T, Kitas G, Dimitroulas T. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: assessment, management and next steps. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. junio de 2016;8(3):86-101.
5. Metsios GS, Stavropoulos-Kalinoglou A, Zanten V van, S JJC, Treharne GJ, Panoulas VF, et al. Rheumatoid arthritis, cardiovascular disease and physical exercise: a systematic review. *Rheumatology*. 1 de marzo de 2008;47(3):239-48.
6. Aviña-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M, Etminan M, Esdaile JM, Lacaille D. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: A meta-analysis of observational studies. *Arthritis Care Res*. 15 de diciembre de 2008;59(12):1690-7.
7. Gualtierotti R, Ughi N, Marfia G, Ingegnoli F. Practical Management of Cardiovascular Comorbidities in Rheumatoid Arthritis. *Rheumatol Ther*. 27 de julio de 2017;4(2):293-308.

8. Kremers HM, Crowson CS, Therneau TM, Roger VL, Gabriel SE. High ten-year risk of cardiovascular disease in newly diagnosed rheumatoid arthritis patients: A population-based cohort study. *Arthritis Rheum.* agosto de 2008;58(8):2268-74.
9. Lauper K, Gabay C. Cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis. *Semin Immunopathol.* junio de 2017;39(4):447-59.
10. Swärdh E, Brodin N. Effects of aerobic and muscle strengthening exercise in adults with rheumatoid arthritis: a narrative review summarising a chapter in *Physical activity in the prevention and treatment of disease* (FYSS 2016). *Br J Sports Med.* marzo de 2016;50(6):362-7.
11. Manning VL, Hurley MV, Scott DL, Bearne LM. Are Patients Meeting the Updated Physical Activity Guidelines? Physical Activity Participation, Recommendation, and Preferences Among Inner-City Adults With Rheumatic Diseases: *J Clin Rheumatol.* diciembre de 2012;18(8):399-404.
12. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 1 de septiembre de 2010;62(9):2569-81.
13. Sokka T, Kautiainen H, Pincus T, Verstappen SMM, Aggarwal A, Alten R, et al. Work disability remains a major problem in rheumatoid arthritis in the 2000s: data from 32 countries in the QUEST-RA study. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(2):R42.
14. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet Lond Engl.* 22 de octubre de 2016;388(10055):2023-38.

15. Franco M, Pedretti GA, Morel Z, Villalba SC, Melgarejo P, Martínez C, et al. Frecuencia de artritis reumatoide en el Hospital Central del IPS. Análisis preliminar. *Rev Paraguaya Reumatol.* 2017;2(2):62–66.
16. MacGregor AJ, Snieder H, Rigby AS, Koskenvuo M, Kaprio J, Aho K, et al. Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. *Arthritis Rheum.* 1 de enero de 2000;43(1):30-7.
17. McCluskey J, Kanaan C, Diviney M. Nomenclature and Serology of HLA Class I and Class II Alleles. *Curr Protoc Immunol.* 1 de agosto de 2017;118:A.1S.1-A.1S.6.
18. Viatte S, Plant D, Han B, Fu B, Yarwood A, Thomson W, et al. Association of HLA-DRB1 Haplotypes With Rheumatoid Arthritis Severity, Mortality, and Treatment Response. *JAMA.* 28 de abril de 2015;313(16):1645-56.
19. Viatte S, Barton A. The Role of Rheumatoid Arthritis Genetic Susceptibility Markers in the Prediction of Erosive Disease. *Eur Musculoskelet Rev.* 1 de marzo de 2012;7.
20. Ajeganova S, Andersson MLE, Frostegård J, Hafström I. Disease factors in early rheumatoid arthritis are associated with differential risks for cardiovascular events and mortality depending on age at onset: a 10-year observational cohort study. *J Rheumatol.* diciembre de 2013;40(12):1958-66.
21. Seldin MF, Amos CI, Ward R, Gregersen PK. The genetics revolution and the assault on rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* junio de 1999;42(6):1071-9.
22. Okada Y, Wu D, Trynka G, Raj T, Terao C, Ikari K, et al. Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery. *Nature.* 20 de febrero de 2014;506(7488):376-81.

23. Hajeer AH, MacGregor AJ, Rigby AS, Ollier WE, Carthy D, Silman AJ. Influence of previous exposure to human parvovirus B19 infection in explaining susceptibility to rheumatoid arthritis: an analysis of disease discordant twin pairs. *Ann Rheum Dis*. febrero de 1994;53(2):137-9.
24. Kouri T, Petersen J, Rhodes G, Aho K, Palosuo T, Heliövaara M, et al. Antibodies to synthetic peptides from Epstein-Barr nuclear antigen-1 in sera of patients with early rheumatoid arthritis and in preillness sera. *J Rheumatol*. noviembre de 1990;17(11):1442-9.
25. Liu G, Jiang Y, Chen X, Zhang R, Ma G, Feng R, et al. Measles Contributes to Rheumatoid Arthritis: Evidence from Pathway and Network Analyses of Genome-Wide Association Studies. *PLoS ONE* [Internet]. 18 de octubre de 2013 [citado 24 de agosto de 2019];8(10). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3799991/>
26. Ebringer A, Wilson C. HLA molecules, bacteria and autoimmunity. *J Med Microbiol*. abril de 2000;49(4):305-11.
27. Terato K, Waritani T, Fukai R, Shionoya H, Itoh H, Katayama K. Contribution of bacterial pathogens to evoking serological disease markers and aggravating disease activity in rheumatoid arthritis. *PLoS ONE* [Internet]. 6 de febrero de 2018 [citado 29 de septiembre de 2019];13(2). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5800560/>
28. Wegner N, Wait R, Sroka A, Eick S, Nguyen K-A, Lundberg K, et al. Peptidylarginine deiminase from *Porphyromonas gingivalis* citrullinates human fibrinogen and α -enolase: implications for autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. septiembre de 2010;62(9):2662-72.
29. Klein K, Gay S. Epigenetics in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. enero de 2015;27(1):76-82.

30. Sugiyama D, Nishimura K, Tamaki K, Tsuji G, Nakazawa T, Morinobu A, et al. Impact of smoking as a risk factor for developing rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis*. 1 de enero de 2010;69(01):70-81.
31. Lahiri M, Morgan C, Symmons DPM, Bruce IN. Modifiable risk factors for RA: prevention, better than cure? *Rheumatol Oxf Engl*. marzo de 2012;51(3):499-512.
32. Klareskog L, Stolt P, Lundberg K, Källberg H, Bengtsson C, Grunewald J, et al. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis Rheum*. enero de 2006;54(1):38-46.
33. Chang K, Yang SM, Kim SH, Han KH, Park SJ, Shin JI. Smoking and Rheumatoid Arthritis. *Int J Mol Sci*. 3 de diciembre de 2014;15(12):22279-95.
34. Gorman JD. Smoking and rheumatoid arthritis: another reason to just say no. *Arthritis Rheum*. enero de 2006;54(1):10-3.
35. Millar K, Lloyd SM, McLean JS, Batty GD, Burns H, Cavanagh J, et al. Personality, Socio-Economic Status and Inflammation: Cross-Sectional, Population-Based Study. *PLoS ONE* [Internet]. 13 de marzo de 2013 [citado 29 de septiembre de 2019];8(3). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3596406/>
36. Hochberg MC, editor. *Rheumatology*. Sixth edition. Philadelphia, PA: Mosby/Elsevier; 2015. 2 p.
37. van der Heijde DM. Joint erosions and patients with early rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol*. noviembre de 1995;34 Suppl 2:74-8.

38. Myasoedova E, Crowson CS, Turesson C, Gabriel SE, Matteson EL. Incidence of Extraarticular Rheumatoid Arthritis in Olmsted County, Minnesota, in 1995-2007 Versus 1985-1994: A Population-based Study. *J Rheumatol.* 1 de junio de 2011;38(6):983-9.
39. Turesson C, Jacobsson LTH, Sturfelt G, Matteson EL, Mathsson L, Rönnelid J. Rheumatoid factor and antibodies to cyclic citrullinated peptides are associated with severe extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* enero de 2007;66(1):59-64.
40. Rantapää-Dahlqvist S, de Jong BAW, Berglin E, Hallmans G, Wadell G, Stenlund H, et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* octubre de 2003;48(10):2741-9.
41. van der Woude D, Rantapää-Dahlqvist S, Ioan-Facsinay A, Onnekink C, Schwarte CM, Verpoort KN, et al. Epitope spreading of the anti-citrullinated protein antibody response occurs before disease onset and is associated with the disease course of early arthritis. *Ann Rheum Dis.* agosto de 2010;69(8):1554-61.
42. Schellekens GA, de Jong BA, van den Hoogen FH, van de Putte LB, van Venrooij WJ. Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. *J Clin Invest.* 1 de enero de 1998;101(1):273-81.
43. Andersson AK, Li C, Brennan FM. Recent developments in the immunobiology of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2008;10(2):204.
44. Barra L, Pope J, Bessette L, Haraoui B, Bykerk V. Lack of seroconversion of rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide in patients with early inflammatory arthritis: a systematic literature review. *Rheumatol Oxf Engl.* febrero de 2011;50(2):311-6.

45. Aletaha D, Alasti F, Smolen JS. Rheumatoid factor, not antibodies against citrullinated proteins, is associated with baseline disease activity in rheumatoid arthritis clinical trials. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2015 [citado 29 de septiembre de 2019];17(1). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4549866/>
46. Willemze A, Trouw LA, Toes REM, Huizinga TWJ. The influence of ACPA status and characteristics on the course of RA. *Nat Rev Rheumatol*. 31 de enero de 2012;8(3):144-52.
47. van der Helm-van Mil AH, Verpoort KN, Breedveld FC, Toes RE, Huizinga TW. Antibodies to citrullinated proteins and differences in clinical progression of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2005;7(5):R949-58.
48. López-Longo FJ, Sánchez-Ramón S, Carreño L. The value of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in rheumatoid arthritis: do they imply new risk factors? *Drug News Perspect*. noviembre de 2009;22(9):543-8.
49. Alperi López M, Sociedad Española de Reumatología. Manual SER de enfermedades reumáticas [Internet]. 2015 [citado 1 de diciembre de 2018]. Disponible en: <http://public.ebib.com/choice/publicfullrecord.aspx?p=4337697>
50. Prevoo MLL, Van'T Hof M, Kuper HH, Van Leeuwen MA, Van De Putte LBA, Van Riel P. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 1995;38(1):44-48.

51. Aletaha D, Smolen J. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): a review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2005;23(5):S100.
52. Smolen JS, van der Heijde D, Machold KP, Aletaha D, Landewé R. Proposal for a new nomenclature of disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*. enero de 2014;73(1):3-5.
53. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. 1 de junio de 2017;76(6):960-77.
54. Kirwan JR, Group the A and RCL-DGS. The Effect of Glucocorticoids on Joint Destruction in Rheumatoid Arthritis [Internet]. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199507203330302>. 2009 [citado 30 de septiembre de 2019]. Disponible en: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM199507203330302?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dwww.ncbi.nlm.nih.gov
55. Felson DT, Smolen JS, Wells G, Zhang B, Tuyl LHD van, Funovits J, et al. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Provisional Definition of Remission in Rheumatoid Arthritis for Clinical Trials. *Ann Rheum Dis*. 1 de marzo de 2011;70(3):404-13.
56. McInnes IB, Schett G. The Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 8 de diciembre de 2011;365(23):2205-19.

57. Nam JL, Takase-Minegishi K, Ramiro S, Chatzidionysiou K, Smolen JS, Heijde D van der, et al. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1 de junio de 2017;76(6):1113-36.
58. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, Bykerk V, Dougados M, Emery P, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* enero de 2016;75(1):3-15.
59. Bijlsma JWJ, Welsing PMJ, Woodworth TG, Middelink LM, Pethö-Schramm A, Bernasconi C, et al. Early rheumatoid arthritis treated with tocilizumab, methotrexate, or their combination (U-Act-Early): a multicentre, randomised, double-blind, double-dummy, strategy trial. *Lancet Lond Engl.* 23 de julio de 2016;388(10042):343-55.
60. OMS | ¿Qué son las enfermedades cardiovasculares? [Internet]. WHO. [citado 26 de agosto de 2019]. Disponible en: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/about_cvd/es/
61. GBD 2013 DALYs and HALE Collaborators, Murray CJL, Barber RM, Foreman KJ, Abbasoglu Ozgoren A, Abd-Allah F, et al. Global, regional, and national disability-adjusted life years (DALYs) for 306 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 188 countries, 1990-2013: quantifying the epidemiological transition. *Lancet Lond Engl.* 28 de noviembre de 2015;386(10009):2145-91.
62. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet Lond Engl.* 15 de diciembre de 2012;380(9859):2095-128.

63. Joseph P, Leong D, McKee M, Anand SS, Schwalm J-D, Teo K, et al. Reducing the Global Burden of Cardiovascular Disease, Part 1: The Epidemiology and Risk Factors. *Circ Res.* 1 de septiembre de 2017;121(6):677-94.
64. Alegría Ezquerro E, Alegría Barrero A, Alegría Barrero E. Estratificación del riesgo cardiovascular: importancia y aplicaciones. *Rev Esp Cardiol.* 1 de junio de 2012;12:8-11.
65. Arnett Donna K., Blumenthal Roger S., Albert Michelle A., Buroker Andrew B., Goldberger Zachary D., Hahn Ellen J., et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. *Circulation.* 0(0):CIR.0000000000000678.
66. McClelland RL, Jorgensen NW, Budoff M, Blaha MJ, Post WS, Kronmal RA, et al. 10-Year Coronary Heart Disease Risk Prediction Using Coronary Artery Calcium and Traditional Risk Factors. *J Am Coll Cardiol.* octubre de 2015;66(15):1643-53.
67. D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General Cardiovascular Risk Profile for Use in Primary Care: The Framingham Heart Study. *Circulation.* 12 de febrero de 2008;117(6):743-53.
68. Goff David C., Lloyd-Jones Donald M., Bennett Glen, Coady Sean, D'Agostino Ralph B., Gibbons Raymond, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk. *Circulation.* 24 de junio de 2014;129(25_suppl_2):S49-73.
69. Grundy Scott M., Pasternak Richard, Greenland Philip, Smith Sidney, Fuster Valentin. Assessment of Cardiovascular Risk by Use of Multiple-Risk-Factor Assessment Equations. *Circulation.* 28 de septiembre de 1999;100(13):1481-92.

70. Bundhun PK, Wu ZJ, Chen M-H. Impact of Modifiable Cardiovascular Risk Factors on Mortality After Percutaneous Coronary Intervention: A Systematic Review and Meta-Analysis of 100 Studies. *Medicine (Baltimore)*. diciembre de 2015;94(50):e2313.
71. Damen JAAG, Hooft L, Schuit E, Debray TPA, Collins GS, Tzoulaki I, et al. Prediction models for cardiovascular disease risk in the general population: systematic review. *The BMJ [Internet]*. 16 de mayo de 2016 [citado 1 de septiembre de 2019];353. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4868251/>
72. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. junio de 2003;24(11):987-1003.
73. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 1 de agosto de 2016;37(29):2315-81.
74. Aktas MK, Ozduran V, Pothier CE, Lang R, Lauer MS. Global risk scores and exercise testing for predicting all-cause mortality in a preventive medicine program. *Jama*. 2004;292(12):1462–1468.
75. Peters MJL, Symmons DPM, McCarey D, Dijkmans B a. C, 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.* 1 de febrero de 2010;69(2):325-31.
76. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, Heslinga M, McInnes IB, Peters MJL, et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis.* enero de 2017;76(1):17-28.
 77. Bosomworth NJ. Practical use of the Framingham risk score in primary prevention. *Can Fam Physician.* abril de 2011;57(4):417-23.
 78. Avina-Zubieta JA, Thomas J, Sadatsafavi M, Lehman AJ, Lacaille D. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis.* septiembre de 2012;71(9):1524-9.
 79. Sokka T, Abelson B, Pincus T. Mortality in rheumatoid arthritis: 2008 update. *Clin Exp Rheumatol.* 2008;26(5):NaN-NaN.
 80. Naz SM, Farragher TM, Bunn DK, Symmons DPM, Bruce IN. The influence of age at symptom onset and length of followup on mortality in patients with recent-onset inflammatory polyarthritis. *Arthritis Rheum.* abril de 2008;58(4):985-9.
 81. Symmons DPM, Gabriel SE. Epidemiology of CVD in rheumatic disease, with a focus on RA and SLE. *Nat Rev Rheumatol.* 31 de mayo de 2011;7(7):399-408.
 82. Goodson NJ, Wiles NJ, Lunt M, Barrett EM, Silman AJ, Symmons DPM. Mortality in early inflammatory polyarthritis: Cardiovascular mortality is increased in seropositive patients. *Arthritis Rheum.* agosto de 2002;46(8):2010-9.

83. Gonzalez A, Maradit Kremers H, Crowson CS, Ballman KV, Roger VL, Jacobsen SJ, et al. Do cardiovascular risk factors confer the same risk for cardiovascular outcomes in rheumatoid arthritis patients as in non-rheumatoid arthritis patients? *Ann Rheum Dis.* enero de 2008;67(1):64-9.
84. Solomon DH, Curhan GC, Rimm EB, Cannuscio CC, Karlson EW. Cardiovascular risk factors in women with and without rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* noviembre de 2004;50(11):3444-9.
85. Kitas GD, Gabriel SE. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis: state of the art and future perspectives. *Ann Rheum Dis.* 1 de enero de 2011;70(1):8-14.
86. Del Rincón I, Williams K, Stern MP, Freeman GL, Escalante A. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum.* 1 de diciembre de 2001;44(12):2737-45.
87. Banerjee S, Compton AP, Hooker RS, Cipher DJ, Reimold A, Brilakis ES, et al. Cardiovascular Outcomes in Male Veterans With Rheumatoid Arthritis. *Am J Cardiol.* abril de 2008;101(8):1201-5.
88. Wållberg-Jonsson S, Johansson H, Ohman ML, Rantapää-Dahlqvist S. Extent of inflammation predicts cardiovascular disease and overall mortality in seropositive rheumatoid arthritis. A retrospective cohort study from disease onset. *J Rheumatol.* diciembre de 1999;26(12):2562-71.
89. Radovits BJ, Popa-Diaconu DA, Popa C, Eijsbouts A, Laan RFJM, van Riel PLCM, et al. Disease activity as a risk factor for myocardial infarction in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1 de agosto de 2009;68(8):1271-6.

90. Cainzos-Achirica M, Miedema MD, McEvoy JW, Cushman M, Dardari Z, Greenland P, et al. The prognostic value of high sensitivity C-reactive protein in a multi-ethnic population after >10 years of follow-up: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Int J Cardiol.* 01 de 2018;264:158-64.
91. Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, Ballman KV, Gabriel SE. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: A population-based study. *Arthritis Rheum.* marzo de 2005;52(3):722-32.
92. Goodson NJ, Symmons DPM, Scott DGI, Bunn D, Lunt M, Silman AJ. Baseline levels of c-reactive protein and prediction of death from cardiovascular disease in patients with inflammatory polyarthritis : A ten-year followup study of a primary care-based inception cohort. *Arthritis Rheum.* agosto de 2005;52(8):2293-9.
93. Arts EEA, Fransen J, den Broeder AA, Popa CD, van Riel PLCM. The effect of disease duration and disease activity on the risk of cardiovascular disease in rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis.* junio de 2015;74(6):998-1003.
94. Wong M, Oakley SP, Young L, Jiang BY, Wierzbicki A, Panayi G, et al. Infliximab improves vascular stiffness in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1 de agosto de 2009;68(8):1277-84.
95. Roubille C, Richer V, Starnino T, McCourt C, McFarlane A, Fleming P, et al. The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* marzo de 2015;74(3):480-9.

96. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, Mcshane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The american rheumatism association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1 de marzo de 1988;31(3):315-24.
97. Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum.* 1 de enero de 1980;23(2):137-45.
98. Armstrong T, Bull F. Development of the world health organization global physical activity questionnaire (GPAQ). *J Public Health.* 2006;14(2):66–70.
99. Graffar, M. Une methode de classification sociale d'échantillon des populations [A method of social classification of population samples]. *Courrier.* 1956;6:455-9.
100. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. noviembre de 2017 [citado 30 de noviembre de 2017]; Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109717415191>
101. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, Bloomgarden ZT, Fonseca VA, Garber AJ, et al. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY GUIDELINES FOR MANAGEMENT OF DYSLIPIDEMIA AND PREVENTION OF CARDIOVASCULAR DISEASE. *Endocr Pract.* abril de 2017;23(Supplement 2):1-87.
102. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 1 de enero de 2010;33(Supplement_1):S62-9.

103. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevationThe Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* [Internet]. [citado 27 de noviembre de 2017]; Disponible en: <https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article/doi/10.1093/eurheartj/ehx393/4095042>
104. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 7 de octubre de 2013;34(38):2949-3003.
105. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ (Buddy), Culebras A, et al. An Updated Definition of Stroke for the 21st Century: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 1 de julio de 2013;44(7):2064-89.
106. National Kidney Foundation, National Kidney Foundation, Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. 2002.
107. Grupo de Colaboración de la Encuesta Mundial de Tabaquismo en Adultos. Preguntas sobre el tabaco destinadas a encuestas: Serie de preguntas básicas de la Encuesta Mundial sobre Tabaquismo en Adultos (GATS), 2ª edición [Internet]. Atlanta, GA: Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos de América; 2011 [citado 30 de octubre de 2017]. Disponible en: http://www.who.int/tobacco/publications/surveillance/tqs_es_final.pdf

108. WHO :: Global Database on Body Mass Index [Internet]. [citado 22 de agosto de 2017].
Disponible en: http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html
109. Aranceta-Bartrina J, Pérez-Rodrigo C, Alberdi-Aresti G, Ramos-Carrera N, Lázaro-Masedo S. Prevalencia de obesidad general y obesidad abdominal en la población adulta española (25–64 años) 2014–2015: estudio ENPE. *Rev Esp Cardiol*. 1 de junio de 2016;69(6):579-87.
110. OMS | Recomendaciones mundiales sobre la actividad física para la salud [Internet]. WHO. [citado 17 de agosto de 2017]. Disponible en: http://www.who.int/dietphysicalactivity/factsheet_recommendations/es/
111. Jetté M, Sidney K, Blümchen G. Metabolic equivalents (METS) in exercise testing, exercise prescription, and evaluation of functional capacity. *Clin Cardiol*. 1 de agosto de 1990;13(8):555-65.
112. World Health Organization Department of Chronic Diseases and Health Promotion. Global Physical Activity Questionnaire (GPAQ) [Internet]. Geneva, Switzerland: World Health Organization; [citado 3 de diciembre de 2018]. Disponible en: <https://www.who.int/ncds/surveillance/steps/GPAQ/es/>
113. Diccionario de cáncer [Internet]. National Cancer Institute. [citado 30 de noviembre de 2017].
Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario>
114. Aletaha D, Ward MM, Machold KP, Nell VPK, Stamm T, Smolen JS. Remission and active disease in rheumatoid arthritis: Defining criteria for disease activity states. *Arthritis Rheum*. 1 de septiembre de 2005;52(9):2625-36.

115. Corrales A, González-Juanatey C, Peiró ME, Blanco R, Llorca J, González-Gay MA. Carotid ultrasound is useful for the cardiovascular risk stratification of patients with rheumatoid arthritis: results of a population-based study. *Ann Rheum Dis.* 1 de abril de 2014;73(4):722-7.
116. de Campos OAM, Nazário NO, de Magalhães Souza Fialho SC, Fialho GL, de Oliveira FJS, de Castro GRW, et al. Assessment of cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis using the SCORE risk index. *Rev Bras Reumatol Engl Ed.* marzo de 2016;56(2):138-44.
117. Determinación del tamaño muestral [Internet]. [citado 4 de abril de 2018]. Disponible en: <https://www.fisterra.com/mbe/investiga/9muestras/9muestras2.asp>
118. RStudio Team. RStudio: Integrated Development for R [Internet]. Boston, MA: RStudio, Inc.; 2015. Disponible en: <http://www.rstudio.com/>
119. 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.* noviembre de 2013;72(11):1771-6.
120. Galarza-Delgado DA, Azpiri-Lopez JR, Colunga-Pedraza IJ, Cardenas-de la Garza JA, Vera-Pineda R, Serna-Peña G, et al. Assessment of six cardiovascular risk calculators in Mexican mestizo patients with rheumatoid arthritis according to the EULAR 2015/2016 recommendations for cardiovascular risk management. *Clin Rheumatol.* 1 de junio de 2017;36(6):1387-93.
121. Pollitt RA, Rose KM, Kaufman JS. Evaluating the evidence for models of life course socioeconomic factors and cardiovascular outcomes: a systematic review. *BMC Public Health.* 20 de enero de 2005;5(1):7.

122. Humphreys JH, Warner A, Chipping J, Marshall T, Lunt M, Symmons DPM, et al. Mortality trends in patients with early rheumatoid arthritis over 20 years: results from the Norfolk Arthritis Register. *Arthritis Care Res.* septiembre de 2014;66(9):1296-301.
123. Román L, Cabrera-Villalba S, Riquelme S, Losanto J, Duarte M. ¿Existen diferencias entre varones y mujeres paraguayos con artritis reumatoide? *Rev Paraguaya Reumatol.* 16 de diciembre de 2017;3(2):39-43.
124. Nurmohamed M, Choy E, Lula S, Kola B, DeMasi R, Accossato P. The Impact of Biologics and Tofacitinib on Cardiovascular Risk Factors and Outcomes in Patients with Rheumatic Disease: A Systematic Literature Review. *Drug Saf.* 2018;41(5):473-88.
125. Ramírez Huaranga MA, Mínguez Sánchez MD, Zarca Díaz de la Espina MÁ, Espinosa Prados PJ, Romero Aguilera G. What role does rheumatoid arthritis disease activity have in cardiovascular risk? *Reumatol Clin.* diciembre de 2018;14(6):339-45.
126. Crowson CS, Rollefstad S, Ik Dahl E, KITAS GD, van Riel PLCM, Gabriel SE, et al. Impact of risk factors associated with cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* enero de 2018;77(1):48-54.
127. Jafri K, Bartels CM, Shin D, Gelfand JM, Ogdie A. The Incidence and Management of Cardiovascular Risk Factors in Psoriatic Arthritis and Rheumatoid Arthritis: A Population-Based Study. *Arthritis Care Res.* enero de 2017;69(1):51-7.
128. An J, Alemao E, Reynolds K, Kawabata H, Solomon DH, Liao KP, et al. Cardiovascular Outcomes Associated with Lowering Low-density Lipoprotein Cholesterol in Rheumatoid Arthritis and Matched Nonrheumatoid Arthritis. *J Rheumatol.* 2016;43(11):1989-96.

129. Montiel de Jarolín DE, Holtzberger S, Gill C. Frecuencia de dislipidemia y otros factores de riesgo cardiovascular en pacientes con artritis reumatoide. Rev Nac. diciembre de 2018;10(2):93-104.
130. Paats A, Román L, Acosta R, Villalba SC. Impacto de la obesidad y su relación con la actividad de la enfermedad en pacientes con artritis reumatoide. Rev Paraguaya Reumatol. 29 de diciembre de 2018;4(2):31-8.
131. Giles JT, Allison M, Blumenthal RS, Post W, Gelber AC, Petri M, et al. Abdominal adiposity in rheumatoid arthritis: association with cardiometabolic risk factors and disease characteristics. Arthritis Rheum. noviembre de 2010;62(11):3173-82.
132. Fenton SAM, Veldhuijzen van Zanten JJCS, Kitas GD, Duda JL, Rouse PC, Yu C-A, et al. Sedentary behaviour is associated with increased long-term cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis independently of moderate-to-vigorous physical activity. BMC Musculoskelet Disord. 29 de marzo de 2017;18(1):131.
133. Boo S, Oh H, Froelicher ES, Suh C-H. Knowledge and perception of cardiovascular disease risk among patients with rheumatoid arthritis. PLoS ONE [Internet]. 24 de abril de 2017 [citado 18 de octubre de 2019];12(4). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5402932/>
134. Dougados M, Soubrier M, Antunez A, Balint P, Balsa A, Buch MH, et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). Ann Rheum Dis. enero de 2014;73(1):62-8.
135. EBSCOhost | 86250786 | PREVALENCIA DE DISLIPEMIA Y RIESGO CARDIOVASCULAR ELEVADO EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE. [Internet]. [citado 22 de octubre de 2019].

Disponibile

en:

<http://eds.b.ebscohost.com/abstract?site=eds&scope=site&jrnl=00257680&AN=86250786&h=AUME6jkrmp7PaqhE7oDDd%2fTBzMpAj1hQXDfvFbZppkJTCBMdu%2f0wk3WtHcEqePEz4X%2fUqpZRgGXFrIt4j3o8EA%3d%3d&crl=c&resultLocal=ErrCrInoResults&resultNs=Ehost&crlhashurl=login.aspx%3fdirect%3dtrue%26profile%3dehost%26scope%3dsite%26authtype%3dcrawler%26jrnl%3d00257680%26AN%3d86250786>

136. Salaffi F, Carotti M, Di Carlo M, Tardella M, Lato V, Becciolini A, et al. The Expanded Risk Score in Rheumatoid Arthritis: performance of a disease-specific calculator in comparison with the traditional prediction scores in the assessment of the 10-year risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. *Swiss Med Wkly* [Internet]. 22 de agosto de 2018 [citado 17 de octubre de 2019];148(3334). Disponible en: <https://smw.ch/article/doi/smw.2018.14656>
137. Arts EEA, Popa C, Den Broeder AA, Semb AG, Toms T, Kitas GD, et al. Performance of four current risk algorithms in predicting cardiovascular events in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. abril de 2015;74(4):668-74.
138. Solomon DH, Greenberg J, Curtis JR, Liu M, Farkouh ME, Tsao P, et al. Derivation and Internal Validation of an Expanded Cardiovascular Risk Prediction Score for Rheumatoid Arthritis: A Consortium of Rheumatology Researchers of North America Registry Study: CARDIOVASCULAR RISK PREDICTION SCORE IN RHEUMATOID ARTHRITIS. *Arthritis Rheumatol*. mayo de 2015;67(8):1995-2003.
139. Crowson CS, Gabriel SE, Semb AG, van Riel PLCM, Karpouzas G, Dessein PH, et al. Rheumatoid arthritis-specific cardiovascular risk scores are not superior to general risk scores: a validation analysis of patients from seven countries. *Rheumatol Oxf Engl*. 01 de 2017;56(7):1102-10.

140. Mosca Lori, Benjamin Emelia J., Berra Kathy, Bezanson Judy L., Dolor Rowena J., Lloyd-Jones Donald M., et al. Effectiveness-Based Guidelines for the Prevention of Cardiovascular Disease in Women—2011 Update. *Circulation*. 22 de marzo de 2011;123(11):1243-62.
141. Rosales-Alexander JL, Salvatierra J, Llorca J, Magro-Checa C, González-Gay MA, Cantero-Hinojosa J, et al. Cardiovascular risk assessment in rheumatoid arthritis: impact of the EULAR recommendations on a national calibrated score risk index. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32:237–42.
142. Gómez-Vaquero C, Robustillo M, Narváez J, Rodríguez-Moreno J, González-Juanatey C, Llorca J, et al. Assessment of cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: impact of the new EULAR recommendations on the score cardiovascular risk index. *Clin Rheumatol*. enero de 2012;31(1):35-9.
143. Wagan AA, Haider SN, Ahmed R, Shafiq F, Nasir S. Modifiable cardiovascular risk factors in Rheumatoid Arthritis. *Pak J Med Sci*. agosto de 2017;33(4):973-8.
144. Turesson C, McClelland RL, Christianson TJH, Matteson EL. Severe extra-articular disease manifestations are associated with an increased risk of first ever cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. enero de 2007;66(1):70-5.
145. Radovits BJ, Fransen J, Al Shamma S, Eijsbouts AM, van Riel PLCM, Laan RFJM. Excess mortality emerges after 10 years in an inception cohort of early rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res*. marzo de 2010;62(3):362-70.

146. Farragher TM, Lunt M, Bunn DK, Silman AJ, Symmons DPM. Early functional disability predicts both all-cause and cardiovascular mortality in people with inflammatory polyarthritis: results from the Norfolk Arthritis Register. *Ann Rheum Dis.* abril de 2007;66(4):486-92.
147. Sokka T, Häkkinen A, Krishnan E, Hannonen P. Similar prediction of mortality by the health assessment questionnaire in patients with rheumatoid arthritis and the general population. *Ann Rheum Dis.* mayo de 2004;63(5):494-7.
148. Solomon DH, Reed GW, Kremer JM, Curtis JR, Farkouh ME, Harrold LR, et al. Disease Activity in Rheumatoid Arthritis and the Risk of Cardiovascular Events: DISEASE ACTIVITY AND CARDIOVASCULAR DISEASE IN RA. *Arthritis Rheumatol.* junio de 2015;67(6):1449-55.
149. Navarro-Millán I, Yang S, DuVall SL, Chen L, Baddley J, Cannon GW, et al. Association of hyperlipidaemia, inflammation and serological status and coronary heart disease among patients with rheumatoid arthritis: data from the National Veterans Health Administration. *Ann Rheum Dis.* febrero de 2016;75(2):341-7.
150. Rao VU, Pavlov A, Klearman M, Musselman D, Giles JT, Bathon JM, et al. An evaluation of risk factors for major adverse cardiovascular events during tocilizumab therapy. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ.* febrero de 2015;67(2):372-80.
151. Gossec L, Salejan F, Nataf H, Nguyen M, Gaud-Listrat V, Hudry C, et al. Challenges of cardiovascular risk assessment in the routine rheumatology outpatient setting: an observational study of 110 rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Care Res.* mayo de 2013;65(5):712-7.

10. ANEXOS

Anexo 1. Consentimiento informado

Trabajo de investigación: “RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE EN TRATAMIENTO CON TERAPIA BIOLÓGICA”

FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

El que suscribe _____ con
C.I. n.º _____ manifiesto estar de acuerdo en participar en el protocolo
titulado “*RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE EN
TRATAMIENTO CON TERAPIA BIOLÓGICA*”

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

Recibí suficiente información sobre el estudio.

He podido hacer preguntas y fueron aclaradas mis dudas.

Mi participación es totalmente voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio cuando lo desee.

Para que así conste firmo este documento de consentimiento informado por libre voluntad, a
los _____ días del mes de _____ del 2018

Firma: _____ Aclaración: _____

Investigador: _____

Firma: _____ C.I. n.º _____

Anexo 2. Consentimiento del Jefe de Servicio.



INSTITUTO DE PREVISIÓN SOCIAL

■ TETĀ REKUÁI
■ GOBIERNO NACIONAL

Paraguay
de la gente

Asunción, 12 de noviembre del 2018

El que suscribe, Dr. Ernesto Paredes jefe de Servicio de Reumatología del Hospital Central "Dr. Emilio Cubas" del Instituto de Previsión Social, concede su visto bueno para la realización, del protocolo de investigación clínica de la Maestría En Enfermedades Autoinmunes por la Universidad Nacional de Asunción en convenio con la Universitat de Barcelona titulado: "RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE EN TRATAMIENTO CON TERAPIA BIOLÓGICA", cumpliendo con las actividades descritas en el protocolo de estudio y cuyo investigador es el Dr. Marco Antonio Franco Britos, reumatólogo formado en nuestro servicio.

Dr. Ernesto Paredes

Jefe del Servicio de Reumatología

Hospital Central "Dr. Emilio Cubas" del Instituto de Previsión Social

Anexo 3. Aval de la Dirección de Investigaciones de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Asunción

 <p>REPUBLICA DEL PARAGUAY UNIVERSIDAD NACIONAL DE ASUNCIÓN</p>	<p>UNIVERSIDAD NACIONAL DE ASUNCIÓN FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS DIRECCIÓN DE INVESTIGACIONES</p>	
<p>UNA_FCM_DI N° 262 /2019</p>		<p>San Lorenzo, 12 de julio de 2019</p>
<p>Señor Dr. Marco Franco Facultad de Ciencias Médicas Universidad Nacional de Asunción <u>Presente</u></p>		
<p>De mi mayor consideración:</p>		
<p>Junto con saludarlo atentamente, tengo el agrado de dirigirme a usted con relación a su anteproyecto de tesis para maestría, titulado: <i>"RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE EN TRATAMIENTO CON TERAPIA BIOLÓGICA"</i></p>		
<p>Al respecto, cumplo en remitir adjunto el dictamen del Comité Revisor de Investigaciones y el informe de antiplagio, en el que consta un nivel de 30,6%.</p>		
<p>Sin otro particular, me despido con mi más alta estima y consideración.</p>		
<p> Mg. Prof. Dra. ANGÉLICA JIMÉNEZ de SAMUDIO Directora, Dirección de Investigaciones Facultad de Ciencias Médicas UNA</p>		
	<p>Avda. Mariscal López esquina Cruzada de la Amistad Hospital de Clínicas, 3º piso investigacionescmuna@gmail.com</p>	



UNIVERSIDAD NACIONAL DE ASUNCIÓN
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
DIRECCIÓN DE INVESTIGACIONES



IDENTIFICACIÓN	
NÚMERO DE EXPEDIENTE	
TESIS ANALIZADA	"RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE EN TRATAMIENTO CON TERAPIA BIOLÓGICA"
AUTOR	Dr. Marco Franco

ANÁLISIS DEL ANTEPROYECTO DE TESIS	
1. TÍTULO	Sin recomendaciones
2. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	Sin recomendaciones
3. OBJETIVOS	Sin recomendaciones
4. JUSTIFICACIÓN	Sin recomendaciones
5. METODOLOGÍA	
5.1. Diseño	Sin recomendaciones
5.2. Muestreo	Sin recomendaciones
5.3. Sujetos	
5.3.1. Población enfocada	Sin recomendaciones
5.3.2. Población accesible	Sin recomendaciones
5.3.3. Marco temporal	Sin recomendaciones
5.3.4. Criterios de inclusión	Sin recomendaciones



UNIVERSIDAD NACIONAL DE ASUNCIÓN
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
DIRECCIÓN DE INVESTIGACIONES



5.3.5. Criterios de exclusión	Sin recomendaciones
5.3.6. Reclutamiento de datos	Sin recomendaciones
5.4. Variables	Sin reomendaciones
5.5. Instrumento de trabajo	Sin recomendaciones
5.6. Mediciones	Sin recomendaciones
5.7. Tamaño de la muestra	Sin recomendaciones
5.8. Análisis y gestión de datos	Sin recomendaciones
5.9. Control de calidad y pre-test	Sin recomendaciones
5.10. Asuntos éticos	Sin recomendaciones
6. CRONOGRAMA	Sin recomendaciones
7. BIBLIOGRAFÍA	Si recomendaciones
8. ANEXOS	Sin recomendaciones

DICTAMEN	EL PRESENTE ANTEPROYECTO PUEDE NO PRESENTA OBJECIONES POR LO QUE PUEDE SER DESARROLLADO
----------	-----------------------------------------------------------------------------------------



Anexo 4. Aval del Comité de Ética de la Universidad Nacional de Asunción.



UNIVERSIDAD NACIONAL DE ASUNCIÓN
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
COMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACIONES

M.S.N.º 28

San Lorenzo, 27 de octubre de 2017

Señora
Prof. Dra. Angélica de Samudio, Directora
Dirección de Investigaciones
Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Asunción
Presente

Me dirijo a Ud., con el objeto de remitir el dictamen del Comité de Ética de la Investigación (CEI) luego de las consideraciones del preopinante y la aprobación de la mayoría de los miembros sobre el Protocolo:

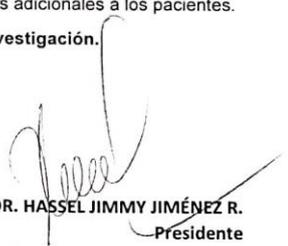
"RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE EN TRATAMIENTO CON TERAPIA BIOLÓGICA"

Autor: Marco Franco

Estudio observacional transversal y prospectivo. Cuenta con una sección de asuntos éticos y un formulario de consentimiento.

Se podría agregar que la participación no generará costos adicionales a los pacientes.

Aprobado desde el punto de vista de la Ética de la Investigación.


PROF. DR. HASSEL JIMMY JIMÉNEZ R.
Presidente
Comité de Ética de la Investigación

Universidad Nacional de Asunción.
Facultad de Ciencias Médicas
Dirección de Investigaciones
ME N.º 28 Fecha: 28/10/17
Hora: 07:30 Recibido por: C. V. S. L.

Anexo 5. Aval del Comité de Ética de Instituto de Previsión Social.



INSTITUTO DE PREVISIÓN SOCIAL



**INSTITUTO DE PREVISIÓN SOCIAL
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN**

TÍTULO: RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE EN TRATAMIENTO CON TERAPIA BIOLÓGICA
AUTORES: DR. MARCO FRANCO
TUTORES: DRA SONIA CABRERA, Ms, Phd (UNA)
MAESTRIA EN ENFERMEDADES AUTOINMUNE
PROMOCIÓN: 2017
OBJETIVOS GENERALES:
OBJETIVOS ESPECÍFICOS: -----
ASUNTOS ÉTICOS: -----

DICTAMEN:

AVALADO	X
AVALADO CON RECOMENDACIONES	
NO AVALADO PENDIENTE	

Nº de protocolo asignado:
Fecha: 11 / 02 /2019

RESPONSABLES: *[Signature]* Dr. Enrique Cabrera

[Signature] Lic. Cecilia Palacios

[Signature] Lic. Marta Britzuela

Esta recomendación es válida: 3 meses

Se le recuerda la obligatoriedad de enviar un informe trimestral mientras desarrolla la investigación
Igualmente se le advierte sobre la discreción y ética en el manejo de la información obtenida en el estudio y el deber de cumplir las condiciones que versaron para su aprobación.

Anexo 6: Formulario de evaluación de riesgo cardiovascular en pacientes con terapia biológica.

Riesgo cardiovascular en pacientes con AR en terapia biológica

Código del paciente: C.I. N°:

Fecha de nacimiento: ____/____/____ Teléfono:

Fecha de inicio de síntomas: ____/____/____ Sexo: Masculino Femenino

Fecha de diagnóstico: ____/____/____ Procedencia:

Fecha de revisión: ____/____/____

TRATAMIENTO

FAMEb actual: ADALIMUMAB ETANERCEPT RITUXIMAB TOCILIZUMAB

OTRO: Previos:

Via de administracion: E.V. S.C. Dosis: mg

Periodicidad: Semanas Días

Fecha de inicio: ____/____/____ Fecha de retirada: ____/____/____

FAMEcs:

Fecha de inicio:

1. Metotrexato Dosis: mg V.O. E.V. ____/____/____

2. Antipaludicos Dosis: mg ____/____/____

3. Leflunomida Dosis: mg ____/____/____

4. Glucocorticoides Dosis: mg V.O. E.V. ____/____/____

Nombre:

5. AINEs Dosis: mg V.O. E.V. ____/____/____

Nombre:

Previos:

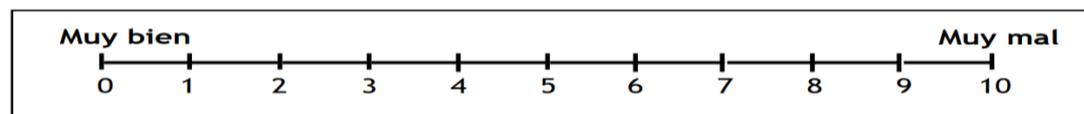
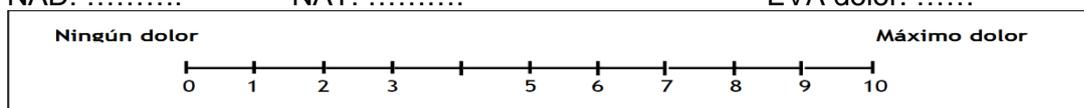
TRATAMIENTO CONCOMITANTE (nombre/dosis diaria)

IECA	ARAI	B CANALES CA ⁺⁺	βB
DIURETICOS	ESTATINAS	ANTIDIABETICOS O	INSULINA
BIFOSFONATOS	CA ⁺⁺ /VITD	AAS	ANTICOAGULANTE
ACO	T4	OMEPRAZOL	FOLATO

OTROS:

ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD – EXAMEN FÍSICO

NAD: NAT: EVA dolor:



EGP: EGM:

VSG: mm

PCR: mg/L mg/dL otras unidades desconocido

Peso: kg Talla:

Circunferencia cintura: cm Circunferencia cadera:cm

SEROLOGÍA

Factor Reumatoide: Positivo Negativo Valor:

Anti-CCP: Positivo Negativo Valor:

PERFIL LIPÍDICO - Ac. Úrico – Glicemia

CT: LDL-C: HDL: VLDL: TG:

Ac. Úrico: Glicemia: Hba1c:

MANIFESTACIONES EXTRAARTICULARES:

Sistemas	Manifestación	✓	Fecha de Dx			Sistemas	Manifestación	✓	Fecha de Dx		
Pulmonares	Pleuritis					Cardiacas	Pericarditis				
	Enf. intersticial						Miocarditis				
	Nódulos						Endocarditis				
	HTP						Arritmias				
Cutáneas	Nódulos					Renales	Glomerulonefritis				
	Vasculitis						Amiloidosis				
	Úlceras					Sistema nervioso	Atrapamientos				
Hematológicas	Anemia						Neuropatía perif.				
	Trombocitopenia					Oculares	Escleritis				
	Leucopenia						Epiescleritis				
Síndrome de Felty					Queratoconj. seca						
Síndrome de Sjögren					Otros						

COMORBILIDADES

Antecedentes patológicos personales:

	Si ✓	No ✗				Fecha de DX		
HTA			PA:	mmHg				
DM2								
Dislipidemia								
Tabaquismo			Extabaquista					
Cardiopatía			IAM		SCAD			
Insuficiencia Cardíaca								
En. cerebrovascular			Isquémico		Hemorragico			
ERC								
Hipotiroidismo								
OA								
Prótesis								
Gota								
Otros								

Antecedentes patológicos familiares

	Si ✓	No ✗	Madre	Padre	Hno/a	Hijo/a				
HTA										
DM2										
Dislipidemia										
Cardiopatía isquémica							IAM		SCAD	
Enferme. cerebrovascular							Isquémico		Hemorragico	
ERC										
Hipotiroidismo										
OA										
Gota										
Otras										

Anexo 7: Encuesta Mundial de Tabaquismo en Adultos (GATS [*Global Adult Tobacco Survey*]).

P3. Número de Productos de Tabaco Fumados por Día

En promedio, ¿cuántos de los siguientes productos fuma usted diariamente/ semanalmente? Además, sírvase precisar si usted fuma el producto, pero no diariamente/semanalmente.

ENTREVISTADOR: SI EL ENCUESTADO DECLARA QUE FUMA EL PRODUCTO PERO NO DIARIAMENTE/SEMANALMENTE, INTRODUZCA "888"

a. ¿Cigarrillos manufacturados?	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	DIARIAMENTE/ SEMANALMENTE	ENT: VERIFICAR QUE SEA NÚM. DE CIGARRILLOS, NO DE CAJETILLAS
b. ¿Cigarrillos armados a mano?	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	DIARIAMENTE/ SEMANALMENTE	
c. ¿Kreteks?	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	DIARIAMENTE/ SEMANALMENTE	
d. ¿Pipas llenas de tabaco?	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	DIARIAMENTE/ SEMANALMENTE	
e. ¿Cigarros, puros, o cigarillos?	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	DIARIAMENTE/ SEMANALMENTE	
f. ¿Número de sesiones de narguile?	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	DIARIAMENTE/ SEMANALMENTE	
g. ¿Otros?	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	DIARIAMENTE/ SEMANALMENTE	

P1. Fumadores Actuales de Tabaco

En la actualidad, ¿Fuma usted tabaco diariamente, algunos días, o no fuma en absoluto?

DIARIAMENTE 1 > FINALIZAR LA SECCIÓN

ALGUNOS DÍAS 2 > FORMULAR LA PREGUNTA P2a

NO FUMA 3 > FORMULAR LA PREGUNTA P2b

NO SABE 7 > FINALIZAR LA SECCIÓN

P2a. Fumadores Diarios de Tabaco en el Pasado

En el pasado, ¿ha fumado tabaco diariamente?

SÍ 1 > FINALIZAR LA SECCIÓN

NO 2 > FINALIZAR LA SECCIÓN

NO SABE 7 > FINALIZAR LA SECCIÓN

P2b. Fumadores de Tabaco en el Pasado

En el pasado, ¿ha fumado tabaco diariamente, algunos días, o no ha fumado tabaco en absoluto?

ENTREVISTADOR: SI EL ENCUESTADO HA RESPONDIDO A LA VEZ "DIARIAMENTE" Y "ALGUNOS DÍAS" CON REFERENCIA AL PASADO, MARQUE "DIARIAMENTE"

DIARIAMENTE 1

ALGUNOS DÍAS 2

NO HA FUMADO..... 3

NO SABE 7

Anexo 8: Cuestionario de estratificación social de Graffar.

HOJA DE ESTRATIFICACIÓN SOCIAL		
ESCALA DE GRAFFAR		
PROFESIÓN		
UNIVERSITARIA (Egresados universitarios, propietarios de empresa, ejecutivos)		
TECNICOS (Medianos comerciantes y productores, técnicos medios, peritos, artistas)		
EMPLEADOS (Pequeños comerciantes o productores, egresados de cursos cortos)		
OBREROS ESPECIALIZADOS (Chofer, pintor, agricultor etc., ama de casa c/educación primaria o incompleta.)		
OBRERO NO ESPECIALIZADO (Jornaleros, agricultor arrendatario, vendedores, servicio domestico, ama de casa sin escolaridad.)		
NIVEL DE INSTRUCCIÓN		
UNIVERSITARIA.		
SECUNDARIA COMPLETA (Bachiller, técnicos medios)		
SECUNDARIA INCOMPETA (2o año de educación media o normal)		
ALFABETOS (con algún grado de educación primaria)		
ANALFABETOS (Personas que no saben leer ni escribir)		
FUENTE DE INGRESO		
RENTAS (Fortuna heredada o adquirida)		
GANANCIAS (Honorarios o utilidades)		
SUELDO (Remuneración mensual empleados)		
SALARIO (Remuneración semanal por tarea o destajo. Pequeños negocios)		
DONACIONES (Ayudas otorgadas por organismos)		
CONDICIONES DE ALOJAMIENTO		
OPTIMAS CONDICIONES EN AMBIENTE DE LUJO. (urbanizaciones elegantes, ambientes espaciosos)		
OPTIMAS CONDICIONES SANITARIAS SIN LUJO (Urbanizaciones residenciales, ambientes espaciosos)		
BUENAS CONDICIONES SANITARIAS (Zonas residenciales, comerciales, industriales, espacios reducidos)		
DEFICIENCIA DE ALGUNAS CONDICIONES SANITARIAS. (Urbanizaciones de interés social, barrios obreros)		
CONDICIONES SANITARIAS INADECUADAS (Barrios marginales, viviendas rurales en malas condiciones, damnificados.)		
FORMULA ESTRATIFICACIÓN SOCIAL:		
SUMATORIA: A + B + C + D =		
CLASIFICACIÓN		
PONDERACIÓN	GRADO	DENOMINACIÓN
4-6	I	CLASE ALTA
7-9	II	CLASE MEDIA ALTA
10-12	III	CLASE MEDIA
13-16	IV	CLASE MEDIA BAJA
17-20	V	CLASE BAJA

Profesión/oficio:

Años de instrucción académica:

Estado civil:

Anexo 9: Cuestionario Mundial sobre Actividad Física - OMS.

Actividad física		
<p>A continuación voy a preguntarle por el tiempo que pasa realizando diferentes tipos de actividad física. Le ruego que intente contestar a las preguntas aunque no se considere una persona activa.</p> <p>Piense primero en el tiempo que pasa en el trabajo, que se trate de un empleo remunerado o no, de estudiar, de mantener su casa, de cosechar, de pescar, de cazar o de buscar trabajo <i>[inserte otros ejemplos si es necesario]</i>. En estas preguntas, las "actividades físicas intensas" se refieren a aquéllas que implican un esfuerzo físico importante y que causan una gran aceleración de la respiración o del ritmo cardíaco. Por otra parte, las "actividades físicas de intensidad moderada" son aquéllas que implican un esfuerzo físico moderado y causan una ligera aceleración de la respiración o del ritmo cardíaco.</p>		
Pregunta	Respuesta	Código
En el trabajo		
49	<p>¿Exige su trabajo una actividad física intensa que implica una aceleración importante de la respiración o del ritmo cardíaco, como <i>[levantar pesos, cavar o trabajos de construcción]</i> durante al menos 10 minutos consecutivos?</p> <p><i>(INSERTAR EJEMPLOS Y UTILIZAR LAS CARTILLAS DE IMÁGENES)</i></p>	P1
	<p>Sí 1</p> <p>No 2 Si No, Saltar a P 4</p>	
50	En una semana típica, ¿cuántos días realiza usted actividades físicas intensas en su trabajo?	P2
51	En uno de esos días en los que realiza actividades físicas intensas, ¿cuánto tiempo suele dedicar a esas actividades?	P3 (a-b)
	<p>Horas : minutos <input type="text"/> : <input type="text"/></p> <p>hrs mins</p>	
52	<p>¿Exige su trabajo una actividad de intensidad moderada que implica una ligera aceleración de la respiración o del ritmo cardíaco, como caminar deprisa <i>[o transportar pesos ligeros]</i> durante al menos 10 minutos consecutivos?</p> <p><i>(INSERTAR EJEMPLOS Y UTILIZAR LAS CARTILLAS DE IMÁGENES)</i></p>	P4
	<p>Sí 1</p> <p>No 2 Si No, Saltar a P 7</p>	
53	En una semana típica, ¿cuántos días realiza usted actividades de intensidad moderada en su trabajo?	P5
54	En uno de esos días en los que realiza actividades físicas de intensidad moderada, ¿cuánto tiempo suele dedicar a esas actividades?	P6 (a-b)
	<p>Horas : minutos <input type="text"/> : <input type="text"/></p> <p>hrs mins</p>	
Para desplazarse		
<p>En las siguientes preguntas, dejaremos de lado las actividades físicas en el trabajo, de las que ya hemos tratado. Ahora me gustaría saber cómo se desplaza de un sitio a otro. Por ejemplo, cómo va al trabajo, de compras, al mercado, al lugar de culto <i>[insertar otros ejemplos si es necesario]</i></p>		
55	¿Camina usted o usa usted una bicicleta al menos 10 minutos consecutivos en sus desplazamientos?	P7
	<p>Sí 1</p> <p>No 2 Si No, Saltar a P 10</p>	
56	En una semana típica, ¿cuántos días camina o va en bicicleta al menos 10 minutos consecutivos en sus desplazamientos?	P8
57	En un día típico, ¿cuánto tiempo pasa caminando o yendo en bicicleta para desplazarse?	P9 (a-b)
	<p>Horas : minutos <input type="text"/> : <input type="text"/></p> <p>hrs mins</p>	
En el tiempo libre		
<p>Las preguntas que van a continuación excluyen la actividad física en el trabajo y para desplazarse, que ya hemos mencionado. Ahora me gustaría tratar de deportes, fitness u otras actividades físicas que practica en su tiempo libre <i>[inserte otros ejemplos si llega el caso]</i>.</p>		
58	<p>¿En su tiempo libre, practica usted deportes/fitness intensos que implican una aceleración importante de la respiración o del ritmo cardíaco como <i>[correr, jugar al fútbol]</i> durante al menos 10 minutos consecutivos?</p> <p><i>(INSERTAR EJEMPLOS Y UTILIZAR LAS CARTILLAS DE IMÁGENES)</i></p>	P10
	<p>Sí 1</p> <p>No 2 Si No, Saltar a P 13</p>	
59	En una semana típica, ¿cuántos días practica usted deportes/fitness intensos en su tiempo libre?	P11
60	En uno de esos días en los que practica deportes/fitness intensos, ¿cuánto tiempo suele dedicar a esas actividades?	P12 (a-b)
	<p>Horas : minutos <input type="text"/> : <input type="text"/></p> <p>hrs mins</p>	

SECCIÓN PRINCIPAL: Actividad física (en el tiempo libre) sigue.			
Pregunta	Respuesta	Código	
61	<p>¿En su tiempo libre practica usted alguna actividad de intensidad moderada que implica una ligera aceleración de la respiración o del ritmo cardíaco, como caminar deprisa, [ir en bicicleta, nadar, jugar al volleyball] durante al menos 10 minutos consecutivos? (INSERTAR EJEMPLOS Y UTILIZAR LAS CARTILLAS DE IMÁGENES)</p>	<p>Sí 1</p> <p>No 2 Si No, Saltar a P16</p>	P13
62	<p>En una semana típica, ¿cuántos días practica usted actividades físicas de intensidad moderada en su tiempo libre?</p>	<p>Número de días <input type="text"/></p>	P14
63	<p>En uno de esos días en los que practica actividades físicas de intensidad moderada, ¿cuánto tiempo suele dedicar a esas actividades?</p>	<p>Horas : minutos <input type="text"/> : <input type="text"/></p> <p> hrs mins</p>	P15 (a-b)
Comportamiento sedentario			
<p>La siguiente pregunta se refiere al tiempo que suele pasar sentado o recostado en el trabajo, en casa, en los desplazamientos o con sus amigos. Se incluye el tiempo pasado [ante una mesa de trabajo, sentado con los amigos, viajando en autobús o en tren, jugando a las cartas o viendo la televisión], pero no se incluye el tiempo pasado durmiendo. (INSERTAR EJEMPLOS) (UTILIZAR LAS CARTILLAS DE IMÁGENES)</p>			
64	<p>¿Cuánto tiempo suele pasar sentado o recostado en un día típico?</p>	<p>Horas : minutos <input type="text"/> : <input type="text"/></p> <p> hrs mins</p>	P16 (a-b)

Anexo 10: Versión Española del Health Assessment Questionnaire.

Versión Española del Health Assessment Questionnaire (HAQ)
 Traducida y adaptada por J. Esteve-Vives, E. Batlle-Gualda, A. Reig y Grupo para la Adaptación del HAQ a la Población Española

Durante la <u>última semana</u> , ¿ha sido usted capaz de...		Sin dificultad	Con alguna dificultad	Con mucha dificultad	Incapaz de hacerlo
Vestirse y asearse	1) Vestirse solo, incluyendo abrocharse los botones y atarse los cordones de los zapatos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	2) Enjabonarse la cabeza?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Levantarse	3) Levantarse de una silla sin brazos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	4) Acostarse y levantarse de la cama?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Comer	5) Cortar un filete de carne?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	6) Abrir un cartón de leche nuevo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	7) Servirse la bebida?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Caminar	8) Caminar fuera de casa por un terreno llano?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	9) Subir cinco escalones?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Higiene	10) Lavarse y secarse todo el cuerpo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	11) Sentarse y levantarse del retrete?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	12) Ducharse?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alcanzar	13) Coger un paquete de azúcar de 1 Kg de una estantería colocada por encima de su cabeza?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	14) Agacharse y recoger ropa del suelo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prensión	15) Abrir la puerta de un coche?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	16) Abrir tarros cerrados que ya antes habían sido abiertos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	17) Abrir y cerrar los grifos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Otras	18) Hacer los recados y las compras?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	19) Entrar y salir de un coche?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	20) Hacer tareas de casa como barrer o lavar los platos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

0	0.000
1	0.125
2	0.250
3	0.375
4	0.500
5	0.625
6	0.750
7	0.875
8	1.000
9	1.125
10	1.250
11	1.375
12	1.500
13	1.625
14	1.750
15	1.875
16	2.000
17	2.125
18	2.250
19	2.375
20	2.500

Señale para qué actividades necesita la ayuda de otra persona:

<input type="checkbox"/> .. Vestirse, asearse	<input type="checkbox"/> .. Caminar, pasear	<input type="checkbox"/> .. Abrir y cerrar cosas (prensión)
<input type="checkbox"/> .. Levantarse	<input type="checkbox"/> .. Higiene personal	<input type="checkbox"/> .. Recados y tareas de casa
<input type="checkbox"/> .. Comer	<input type="checkbox"/> .. Alcanzar	

Señale si utiliza alguno de estos utensilios habitualmente:

<input type="checkbox"/> .. Cubiertos de mango ancho	<input type="checkbox"/> .. Abridor para tarros previamente abiertos
<input type="checkbox"/> .. Bastón, muletas, andador o silla de ruedas	
<input type="checkbox"/> .. Asiento o barra especial para el baño	
<input type="checkbox"/> .. Asiento alto para el retrete	

Versión Española del Health Assessment Questionnaire (HAQ)

Traducida y adaptada por J. Esteve-Vives, E. Batlle-Gualda, A. Reig y Grupo para la Adaptación del HAQ a la Población Española

Puntuación del cuestionario de discapacidad HAQ

Primero. En cada una de las 8 áreas (vestirse y asearse, levantarse, comer,...) del cuestionario escoger la **puntuación más alta** de los 2 ó 3 ítems que la componen, por lo que se obtienen 8 puntuaciones. Así, los 20 ítems iniciales quedan reducidos a 8.

Ejemplo,

Si en el área **c) comer** el enfermo ha contestado lo siguiente:

¿Es usted capaz de...

- | | |
|-------------------------------------|-----------------------------|
| 1.- Cortar un filete de carne? | [1] (con alguna dificultad) |
| 2.- Abrir un cartón de leche nuevo? | [2] (con mucha dificultad) |
| 3.- Servirse la bebida? | [0] (sin dificultad) |

La puntuación elegida será dos [2]. Es decir, el valor más alto de los tres ítems que componen el área c) comer.

En todas las áreas en que se obtenga una puntuación de [2] ó [3] no es necesario mirar las preguntas correctoras.

Segundo. Mirar las preguntas correctoras. Muchas personas se confunden en este punto. La labor se facilita si se comprende el significado de las preguntas correctoras. Su finalidad es evitar puntuaciones demasiado bajas que se producen si la enferma responde que hace sus actividades sin dificultad [0] o con alguna dificultad [1], pero reconoce que precisa ayuda de otra persona o algún tipo de utensilio o ayuda técnica para realizar esas mismas actividades.

Si un área obtiene una puntuación de [2] ó [3] no es necesario mirar las preguntas correctoras. Pero si en esa área se obtiene una puntuación, de [0] ó [1], se deberá corregir la puntuación si la enferma contestó que precisaba de la **ayuda de otra persona** o de algún **utensilio** para realizar cualquiera de las actividades incluidas en dicha área –basta con que sólo sea una–. En ese caso la puntuación inicial del área de [0] ó [1] se convierte en [2], pero nunca en [3].

Ejemplo,

Si en el área **“d) caminar”** el enfermo ha contestado:

¿Es usted capaz...

- | | |
|-------------------------------------------------|-----------------------------|
| 1.- Caminar fuera de casa por un terreno llano? | [0] (sin dificultad) |
| 2.- Subir cinco escalones? | [1] (con alguna dificultad) |

Pero más abajo ha indicado que utiliza muletas, la puntuación del área “caminar” será [2] en vez de [1].

Tercero. Calcular la media. Hallar la media de los 8 valores correspondientes a las 8 áreas descritas: a) vestirse, b) levantarse, c) comer,... h) otras actividades. Esa será la puntuación final del cuestionario de capacidad funcional HAQ.

La puntuación del HAQ puede oscilar entre 0 (no incapacidad) y 3 (máxima incapacidad). En el caso de no contestar algún ítem se asigna el valor más alto de los restantes ítems que formen dicha área. Si hubiera una o dos áreas completas sin respuesta la suma de las 7 u 6 áreas restantes se dividiría por 7 u 6, respectivamente, para obtener el valor medio, que estará entre cero y tres [0-3]. Un cuestionario con menos de 6 áreas contestadas, carece de validez.

Anexo 11. Puntos de factores de riesgo cardiovascular para mujeres.

Puntos	Edad (años)	HDL*	CT†	PAS‡ no tratada	PAS tratada	Tabaquista	Diabético
-3				<120			
-2		60+					
-1		50-59			<120		
0	30-34	45-49	<160	120-129		No	No
1		35-44	160-199	130-139			
2	35-39	<35		140-149	120-129		
3			200-239		130-139	Si	
4	40-44		240-279	150-159			Si
5	45-49		280+	160+	140-149		
6					150-159		
7	50-54				160+		
8	55-59						
9	60-64						
10	65-69						
11	70-74						
12	75+						
Puntos asignados							Total

*HDL: High Density Lipoprotein Bound Cholesterol (colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad); †CT: colesterol total; ‡PAS: presión arterial sistólica

Anexo 12. Riesgo cardiovascular para mujeres.

Puntos	Riesgo, %
≤-2	<1
-1	1,0
0	1,2
1	1,5
2	1,7
3	2,0
4	2,4
5	2,8
6	3,3
7	3,9
8	4,5
9	5,3
10	6,3
11	7,3
12	8,6
13	10,0
14	11,7
15	13,7
16	15,9
17	18,5
18	21,5
19	24,8
20	28,5
21+	>30

Anexo13. Edad vascular para mujeres.

Puntos	Edad vascular, años
<1	<30
1	31
2	34
3	36
4	39
5	42
6	45
7	48
8	51
9	55
10	59
11	64
12	68
13	73
14	79
15+	>80

Anexo 14. Puntos de factores de riesgo cardiovascular para varones.

Puntos	Edad (años)	HDL*	CT†	PAS‡ no tratada	PAS tratada	Tabaquista	Diabético
-2		60+		<120			
-1		50-59					
0	30-34	45-49	<160	120-129	<120	No	No
1		35-44	160-199	130-139			
2	35-39	<35	200-239	140-159	120-129		
3			240-279	160+	130-139		Si
4			280+		140-159	Si	
5	40-44				160+		
6	45-49						
7							
8	50-54						
9							
10	55-59						
11	60-64						
12	65-69						
13							
14	70-74						
15	75+						
Puntos asignados							Total

*HDL: High Density Lipoprotein Bound Cholesterol (colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad); †CT: colesterol total; ‡PAS: presión arterial sistólica

Anexo 15. Riesgo cardiovascular para varones.

Puntos	Riesgo, %
≤-3	<1
-2	1,1
-1	1,4
0	1,6
1	1,9
2	2,3
3	2,8
4	3,3
5	3,9
6	4,7
7	5,6
8	6,7
9	7,9
10	9,4
11	11,2
12	13,2
13	15,6
14	18,4
15	21,6
16	25,3
17	29,4
18+	>30

Anexo 16. Edad vascular para varones.

Puntos	Edad vascular, años
<0	<30
0	30
1	32
2	34
3	36
4	38
5	40
6	42
7	45
8	48
9	51
10	54
11	57
12	60
13	64
14	68
15	72
16	76
≥17	>80

Anexo 17. Tabla de puntuación: riesgo a 10 años de enfermedad cardiovascular mortal en países con alto riesgo según los siguientes factores de riesgo: edad, sexo, tabaquismo, presión arterial sistólica y colesterol total.

