



Artritis reumatoide y disfunción endotelial: revisión narrativa de la literatura

Rheumatoid Arthritis and Endothelial Dysfunction: A Narrative Review

Victoria Gutiérrez-Fernández¹, Jacobo Gutiérrez-Fernández², Lucía Carolina Saucedo-Sánchez³.

¹Médica pasante del servicio social del Servicio de Tórax y Cardiovascular del Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde", México. ²Médico cirujano y partero, Universidad de Guadalajara, México; ³Médica residente del Servicio de Geriátrica del Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde", México.

Editado por:

Allison Abril Cibrián-Suárez.
Departamento de Biología Molecular y Genómica del Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, México.

Revisado por:

Ana Carolina Díaz-Mendoza.
Doctora en Medicina por la Universidad Autónoma de Barcelona; Especialista en Medicina Interna, por el Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde"; Especialista en Reumatología por el Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España; Investigadora Médica.

*Correspondencia

Victoria Gutiérrez-Fernández. Correo: victoria.gutierrez@alumnos.udg.mx

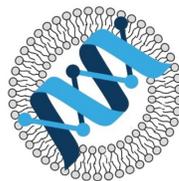
Recibido: 21 de noviembre, 2023.

Aceptado: 24 de diciembre, 2023.

Publicado: 1 de enero, 2024.

Cómo citar este artículo:

Gutiérrez-Fernández V, Gutiérrez-Fernández J, Saucedo-Sánchez LC. Artritis reumatoide y disfunción endotelial: revisión narrativa de la literatura. Ósmosis Revista Médica Estudiantil. 2024;(3):páginas 33-40.



Departamento de
Biología Molecular y
Genómica CUCS|UdeG



La propiedad intelectual de este artículo le pertenece a los autores. "Ósmosis Revista Médica Estudiantil" es una revista de libre acceso y se rige completamente bajo el criterio legal de *Creative Commons* en su licencia Atribución-No Comercial-Sin Derivadas 4.0 Internacional ([CC BY-NC-ND 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)).

Resumen

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria de origen autoinmune con una fisiopatología aún no dilucidada al 100%. Aunque por definición es considerada una enfermedad de afección principalmente articular, la AR se asocia con múltiples manifestaciones extra-articulares, siendo de particular interés, por su elevada morbi-mortalidad, las manifestaciones cardiovasculares (CV). El presente trabajo se trata de una revisión de la literatura de reciente publicación respecto a AR y la disfunción vascular y endotelial asociada. Encontramos que existe una fuerte asociación genética de la AR con el antígeno leucocitario humano (*HLA*, *human leukocyte antigen*) *HLA-DRB1*. Los polimorfismos relacionados a mayor riesgo endotelial son *MTHFR55*, *TNF2* o *IL-6*. Se plantean, además, los mecanismos fisiopatológicos, la definición clínica, y opciones diagnósticas, incluyendo los marcadores biológicos propuestos para la identificación del daño endotelial. Así mismo, se abordan las opciones terapéuticas que demostraron una disminución del daño endotelial, acorde al índice de hiperemia reactiva (*RHI*, *Reactive hyperaemia index*).

Palabras clave: Artritis reumatoide; Disfunción endotelial; Enfermedad vascular; Manifestaciones extra-articulares; Riesgo cardiovascular.

Introducción

La AR es una enfermedad inflamatoria autoinmune idiopática, caracterizada por una poliartritis simétrica y periférica [1]. Se considera principalmente una enfermedad articular, sin embargo, múltiples sistemas orgánicos son conocidos por su afectación, incluyendo el sistema pulmonar, cardiovascular, ocular y cutáneo [2].

Una mejor calidad de vida y una disminución de la mortalidad en pacientes con AR son de los principales objetivos a alcanzar con el tratamiento. Para ello, es necesario disminuir la actividad de la enfermedad y comprender las comorbilidades asociadas, siendo la enfermedad CV la principal causa de muerte prematura en pacientes con AR, al presentar un 48% más de eventos CV y un aumento de hasta 50% en tasa de mortalidad por evento CV que la población general [3]. La presencia de disfunción endotelial micro y macrovascular en pacientes con AR ha sido demostrada desde el año 2000 [4].

El objetivo del presente trabajo fue realizar una revisión de la literatura sobre AR, y su asociación con enfermedad vascular / endotelial.

Métodos

Se realizó una búsqueda de artículos y bibliografía en las bases de datos: *PubMed*, *Science Direct* y *Springer Link*. Para ampliar la búsqueda se completó con: *Access Medicina*, *Google Scholar* y *DynaMed*. Como palabras clave se utilizaron: "*Rheumatoid Arthritis*" OR "*RA*"; "*Vascular*" OR "*Endothelial*" AND "*Damage*" OR "*Dysfunction*" OR "*Disease*"; "*Epidemiology*"; "*Risk factors*"; "*Pathophysiology*" OR "*Pathogenesis*"; "*Clinical*

Abstract

Rheumatoid arthritis (RA) is an inflammatory disease of autoimmune origin with a pathophysiology that is not yet 100% elucidated. Although by definition it is considered a disease that primarily affects the joints, RA is associated with multiple extra-articular manifestations, with cardiovascular (CV) manifestations being of particular interest (due to their high morbidity and mortality). The present work is a review of the recently published literature regarding RA and its associated vascular/endothelial dysfunction. We found a strong genetic association of RA with the human leukocyte antigen (HLA) *HLA-DRB1*, as well as polymorphisms related to increased endothelial risk (*MTHFR55*, *TNF2* or *IL-6*). The pathophysiological mechanisms, clinical definition, diagnostic options including the biological markers proposed for the identification of endothelial damage are also discussed. Likewise, the therapeutic options that demonstrated a decrease in endothelial damage according to the reactive hyperaemia index (RH) are addressed.

Keywords: Cardiovascular risk; Endotelial dysfunction; Extra-articular manifestations; Rheumatoid Arthritis; Vascular disease.

features" OR "*Clinical presentation*", "*Diagnosis*", "*Management*" OR "*treatment*"; así como variantes en español.

Se incluyeron: ensayos clínicos, revisiones, revisiones sistemáticas y metanálisis, libros y bases de datos médicas (*DynaMed*) en idioma inglés y español, publicados entre 2018 a 2023.

Se excluyeron publicaciones sin relación con el tema o con datos insuficientes, cartas al editor, resúmenes de congresos.

Tras la búsqueda inicial se consideraron 54 artículos, de los cuales se seleccionaron y citaron un total de 19 referencias bibliográficas.

Epidemiología

Durante los últimos 30 años se ha estudiado exhaustivamente la variación de la prevalencia e incidencia, con lo cual se ha demostrado que la AR es una enfermedad con presencia global, independientemente de raza, sexo, etnia, edad, etc. Hoy en día, la tasa de prevalencia se estima alrededor del 1% [5].

Afecta al doble de mujeres que de hombres y, aunque aparece a cualquier edad, el pico de incidencia se sitúa en los 50 años [6].

Factores de riesgo

Se han detectado diversos factores de riesgo asociados a la AR, destacando el componente genético, con estudios recientes que descubrieron más de 150 loci con polimorfismos asociados a AR, persistiendo como la asociación más fuerte el *HLA*, en particular *HLA-DRB1*, y de este, el mayor riesgo

se encontró en la valina posición 11 de la secuencia de la proteína (alelos *HLA-DRB1*04* y *10**). Además, se han señalado alelos con un fuerte factor protector, como es el caso de *HLA-DRB1*13* [7].

Asimismo, Rojano R.J. y cols. realizaron una revisión de factores epigenéticos relacionados, encontrando que los factores más relevantes para aumentar la susceptibilidad fueron la expresión del micro ARN-146a y micro AN-499. Dichas moléculas también se relacionaron con la actividad de la enfermedad, así como con la predicción de la respuesta al tratamiento [8].

La microbiota se considera, a su vez, un factor de riesgo importante, ya que se ha detectado que existe una relación entre la enfermedad periodontal por *Porphyromonas gingivalis* y *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, con el desarrollo de la enfermedad.

Se ha observado también una disminución de la microbiota intestinal en pacientes con AR comparada con la población general. De igual manera, se ha aislado microbiota "normalmente rara" como Actinobacterias, e incluso se han hecho asociaciones de bacterias específicas en distintas etapas de la enfermedad, como es el caso de *Prevotella copri* en la AR temprana. Recordemos, además, que patógenos como el virus Epstein-Barr se han asociado históricamente a la AR y a otras enfermedades autoinmunes [9].

Por otro lado, el tabaquismo aumenta al doble el riesgo de desarrollar AR en quienes fuman ≥ 20 paquetes/año al compararse con no fumadores, en parte por el aumento de los niveles de citocinas.

Particularmente, se cree que la estimulación estrogénica al sistema inmune aumenta 2 a 3 veces el riesgo de desarrollar AR en mujeres en comparación con hombres, calculándose un riesgo acumulado del 3.6% en mujeres vs 1.7% en hombres para el desarrollo de AR a lo largo de la vida.

Por último, se han mencionado otros factores de riesgo para AR como la dieta occidental / obesidad, deficiencia de vitamina D, factores étnicos, inhalación de sílice, consumo de alcohol, etc. [9].

Podemos, entonces, enlistar los siguientes factores de riesgo para el desarrollo de AR:

Tabla I. Principales factores de riesgo asociados a AR.

Factores de riesgo genéticos (Riesgo del 60%)
Susceptibilidad genética (p.ej., <i>HLA-DRB1</i>)
Alteraciones epigenéticas
Factores de riesgo no genéticos (Riesgo del 40%)
Tabaquismo / inhalación de sílice
Microbiota
Sexo femenino
Dieta occidental / Obesidad / Alcoholismo
Factores étnicos

Modificado de Smolen JS [9].

Factores de riesgo endotelial en AR

La presencia de hipertensión, dislipidemia o resistencia a la insulina ha sido asociada con una menor función endotelial microvascular en pacientes con AR, sin embargo, los estudios no son concluyentes debido a la presencia de limitaciones importantes [4].

Fisiopatología

Aunque no se ha dilucidado al 100% la fisiopatología de la enfermedad, la citrulinación desregulada que conduce a la producción de anticuerpos Anti péptido ciclico citrulinado (*ACPA*, *anti-citrullinated peptide antibodies*) se ha propuesto como uno de los mecanismos biomoleculares para explicar la etiología de la AR

[5], aunque también debemos considerar la existencia de AR seronegativa es decir *ACPA* negativo (hasta en un tercio de los pacientes) [10].

Los autoanticuerpos más conocidos en la AR, el factor reumatoide (*RF*, *Rheumatoid factor*) y los *ACPA*, están presentes mucho antes de la aparición de la enfermedad (ver Ilustración 1), por lo que al momento de la aparición clínica de la AR dichos marcadores presentan signos de maduración alrededor del momento de la primera manifestación de la artritis [11].

Mecanismos fisiopatológicos de la inflamación y destrucción articular

Se considera que la predisposición genética y

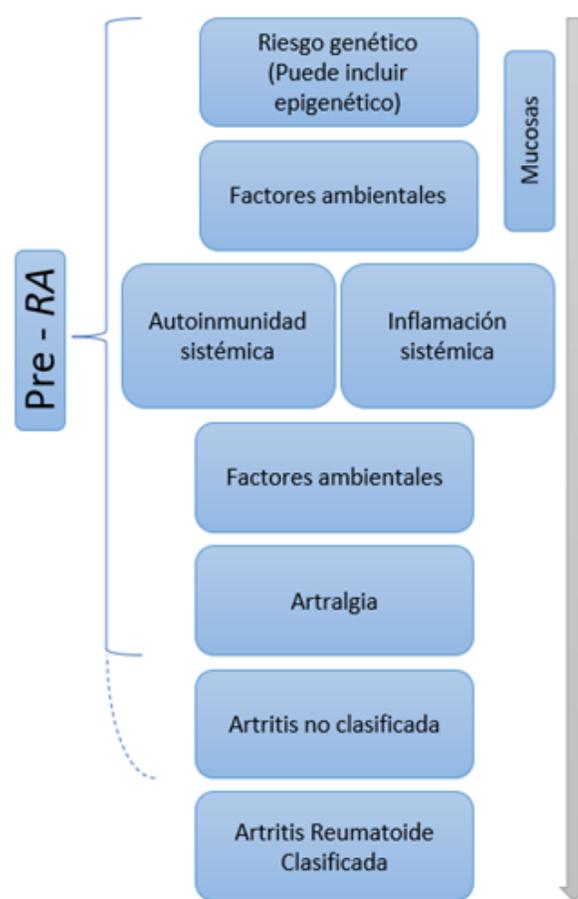


Ilustración 1. Historia natural de la artritis reumatoide. *Modificado de Deane KD [2].*

factores ambientales pueden inducir la aparición de la AR. El mecanismo inicia mediante 2 señales: los linfocitos T CD4+ son activados por las células presentadoras de antígeno (*APC*, *Antigen-presenting cell*) por estimulación conjunta mediante

interacciones entre el receptor de linfocitos T y el *HLA* (señal 1), y a través de la vía de CD28-CD80/86, entre otras vías (señal 2) [9].

Los linfocitos T CD4+ sinoviales se diferencian en TH1 y TH17, a la vez que activan a los linfocitos B (algunos se diferenciarán en plasmocitos productores de autoanticuerpos). Complejos inmunitarios (probablemente formados por *RF* y *ACPA*) pueden formarse intraarticularmente y activar la vía del complemento, amplificando la inflamación [9].

Los linfocitos T efectores estimulan macrófagos sinoviales (*M*, *macrophages*) y fibroblastos sinoviales (*SF*, *Synovial fibroblasts*), que secretan mediadores proinflamatorios como el factor de necrosis tumoral α (*TNF- α* , *Tumoral Necrosis Factor- α*), interleucinas como *IL-1*, *IL-6* (*IL*, *Interleukin*) y el factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (*GM-CSF*, *Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*).

El *TNF- α* también regula el equilibrio entre osteólisis y osteogénesis mediante *dickkopf-1* (*DKK1*) y proteínas *Wnt*. Para la diferenciación de precursores de osteoclastos (*Pre-OC*, *Osteoclast precursor*) se requiere el *M-CSF* (*Macrophage colony-stimulating factor*) y el activador de receptor del factor nuclear κ B (*RANKL*, *Receptor Activator for Nuclear Factor κ B Ligand*) que se une a *RANK* en la superficie del *Pre-OC* [9].

Mecanismos fisiopatológicos vasculares

La presencia de disfunción endotelial en pacientes con AR tanto en el plano macrovascular como microvascular es provocada por diversos factores como lo son genéticos (*HLA-DRB1* o polimorfismos en *MTHFR*, *TNF* o *IL-6*), desregulación inmunitaria (como la presencia de *RF* o *ACPA*), inflamación (por ejemplo, la producción de citoquinas *IL-1 β* , *IL-6*, *TNF* o *IL-17*), alteraciones metabólicas (como la co-aparición de diabetes mellitus o dislipidemia), y factores de riesgo CV tradicionales (hipertensión o tabaquismo), entre otras (ver Ilustración 2) [4,12].

A diferencia de la disfunción endotelial macrovascular, la disfunción endotelial microvascular se produce en diferentes etapas de la AR, lo que refleja los diferentes pasos de la patología vascular [4].

Los pacientes con AR tienen con mayor frecuencia isquemia miocárdica (en ausencia de

enfermedad de las arterias coronarias) que los pacientes con otras enfermedades, lo que sugiere un papel destacado de la disfunción microvascular coronaria [4].



Ilustración 2. Mecanismos causantes de disfunción endotelial y daño vascular que conllevan un riesgo CV aumentado en AR. *Modificado de Rawla P [12].*

Manifestaciones clínicas

Pese a que la AR se diferencia de otras formas de artritis por ser altamente destructiva (degradación inflamatoria del cartílago con destrucción del hueso articular y periarticular), actualmente es difícil encontrar formas graves de la enfermedad (con compromiso severo de la movilidad, necesidad de silla de ruedas o con postración permanente en cama), debido en parte al diagnóstico temprano de la enfermedad y a mejores opciones terapéuticas [9]. Podemos dividir las manifestaciones clínicas en articulares y extra-articulares:

Manifestaciones articulares:

La inflamación de la articulación sinovial, simétrica y poliarticular, principalmente de manos, muñecas y pies (aunque todas las articulaciones periféricas pueden afectarse) es la característica clínica clave de la AR suele acompañarse de rigidez matutina y dolor a la palpación [9,13].

Manifestaciones extra-articulares:

Hasta un 40% de los pacientes presentarán manifestaciones extra-articulares, incluyendo las vasculares como: vasculitis de pequeños vasos, aterosclerosis acelerada, pericarditis, daño cerebral microvascular (asociado al desarrollo de enfermedad de Alzheimer y demencia vascular) y, en general, un riesgo/mortalidad CV aumentado [13,14,15].

Otras manifestaciones incluyen: cutáneas (nódulos reumatoides), pulmonares (síndrome de Caplan, enfermedad pulmonar intersticial, derrame pleural, nódulos pulmonares), oculares (epi/escleritis, queratoconjuntivitis seca, queratitis ulcerosa periférica), hematológicas (anemia, leucopenia, neutropenia, eosinofilia, trombocitopenia o trombocitosis, amiloidosis, síndrome de Felty), neurológicas (síndrome del túnel carpiano, mononeuritis múltiple), gastrointestinales (enfermedad hepática), renales (glomerulonefritis), cáncer (enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin y cáncer de pulmón), entre otras [13,14,15].

Diagnóstico

En la AR, el diagnóstico y la intervención precoces son esenciales para la prevención de daños graves y la pérdida de funciones esenciales [16]. Los criterios de clasificación de la AR de 2010 del *American College of Rheumatology (ACR)* y de la *European League Against Rheumatism (EULAR)* evalúan un conjunto de variables, como los factores de riesgo, el número y tipo de articulaciones y duración de los síntomas. Los pacientes con una puntuación de 6 o más se clasifican como AR [5].

Existen dos condiciones que deben cumplirse obligatoriamente, la primera es evidencia de sinovitis, con hinchazón de al menos una articulación evaluada por un especialista, sin incluir las articulaciones típicas involucradas en la osteoartritis; la segunda es que el paciente no tenga otro diagnóstico de sinovitis. En los pacientes con clínica compatible que no pueden clasificarse como AR según los criterios *ACR-EULAR*, debido a una duración de los síntomas <6 semanas, sospechar de una infección viral (por ejemplo, Parvovirus o Enterovirus) o artritis de Lyme [5].

La clasificación *ACR-EULAR* 2010 incluye la ecografía, tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM) como herramientas de imagen para establecer un diagnóstico precoz. La RM es la herramienta de imagen más precisa para la

detección de la AR temprana. Una RM con contraste puede generar un diagnóstico diferencial entre derrame articular y sinovitis, puede detectar erosiones e hipertrofias tempranas y es el estándar de oro para la detección de edema de médula ósea. Para los cambios tardíos que ocurren en las articulaciones, todas las herramientas de imágenes mencionadas anteriormente se pueden utilizar con buenos resultados [5].

Por otra parte, el desarrollo de la proteómica permite la identificación de paneles de proteínas para el diagnóstico precoz, así como en pacientes seronegativos con AR. La proteína amiloide A-4 (*SAA4*), la proteína 4 fijadora de retinol (*RBP4*), el angiotensinógeno (*AGT*) y la proteína fijadora de vitamina D (*VDBP*) son lo suficientemente precisas como para usarse como herramientas de diagnóstico [17].

Diagnóstico del daño endotelial en AR

Las pruebas utilizadas para evaluar la función endotelial microvascular no son adecuadas para su uso rutinario, debido a su carácter invasivo, motivo por el cual los biomarcadores séricos son de gran interés clínico, incluyendo *IL-1 β* , *IL-6* y *TNF- α* . Se han evaluado otros mediadores séricos considerados de utilidad como marcadores de la función endotelial microvascular (*ICAM1*, *VCAM1*, trombomodulina, E-selectina, factor von Willebrand, *VEGF*), sin embargo, no se ha encontrado asociación en AR [4].

Por otro lado, se ha observado que el número de células endoteliales circulantes (también considerado marcador de daño endotelial, ya que son expulsadas de la íntima por el proceso de la enfermedad) se ha encontrado elevado en pacientes con AR muy temprana en comparación con individuos sanos, lo que sugiere que el daño a las células endoteliales microvasculares se inicia muy temprano en el curso de la enfermedad [4].

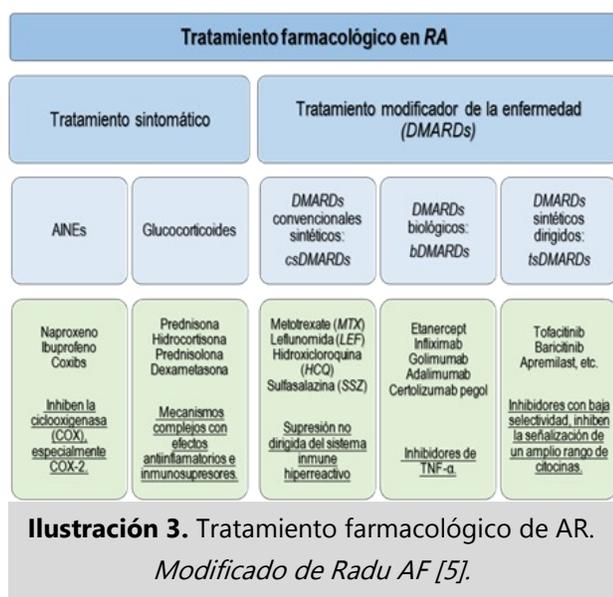
Si bien los mecanismos exactos responsables de la aparición y la progresión de la disfunción endotelial microvascular en la AR se desconocen, se ha demostrado que las medidas de disfunción endotelial microvascular, pero no macrovascular, proporcionan una capacidad de predicción de eventos cardiovasculares adicional a la de los sistemas de puntuación de eventos cardiovasculares. [19].

Otros marcadores de disfunción endotelial de

interés son las dimetilargininas o análogos de la L-arginina: dimetilarginina asimétrica (*ADMA*) y la dimetilarginina simétrica (*SDMA*); los marcadores de estrés oxidativo vascular: nitrotirosina, malondialdehído, mieloperoxidasa, carbonilos de proteínas y, por último, también se estudian los autoanticuerpos propios de la AR como posibles marcadores de disfunción endotelial, por desgracia, la información disponible actualmente no es suficiente para sustentar el uso de ningún biomarcador para el diagnóstico y seguimiento de la disfunción endotelial en AR [4].

Tratamiento de AR

Podemos dividir el tratamiento en dos partes: tratamiento sintomático y tratamiento modificador de la enfermedad (*DMARDs*, *Disease modifying antirheumatic drugs*) (ver ilustración 3).



Lamentablemente, en algunos pacientes no es posible alcanzar los objetivos de remisión clínica / baja actividad de la enfermedad, y dicha dificultad se relaciona a múltiples factores, incluyendo la presencia de marcadores genéticos de gravedad como el *HLA-DRB1*, *TRAF1*, *PSORS1C1* y *microRNA 146a*, así como el momento de aparición de la enfermedad.

En dichos pacientes, los nuevos tratamientos modificadores de la enfermedad juegan un papel esencial como futuras dianas terapéuticas. Se han mencionado, además, los beneficios de la dieta mediterránea, baja ingesta de sal, el consumo de cacao, la curcumina y la actividad física, sin

embargo, se requieren más estudios, para avalar su efectividad [18].

Tratamiento de comorbilidades vasculares en AR

Para minimizar la morbilidad y la mortalidad CV, además de controlar la actividad de la enfermedad se deben controlar los factores de riesgo CV, así como afecciones concomitantes (p. ej., dejar de fumar, regular el peso, controlar la presión arterial, la ingesta de lípidos, aterosclerosis, etc.) [14].

Existen algunos estudios que han señalado que no existe una correlación entre la actividad de la enfermedad, el tiempo de evolución de la enfermedad, los niveles de proteína C reactiva (PCR) o de la velocidad de sedimentación globular (VSG), y la enfermedad CV, sin embargo, han dilucidado efectos benéficos de las terapias antirreumáticas en la función endotelial asociada a AR [4].

Mangoni A. y col. realizaron una evaluación del índice de hiperemia reactiva (*RHI*) de pequeñas arterias digitales después de un estímulo isquémico mediante tonometría de amplitud de pulso (*PAT*) en 868 pacientes con AR, esto con el objetivo de conocer el efecto endotelial de los fármacos modificadores de la enfermedad en AR. Los resultados mostraron que los inhibidores de *TNF- α* y la hidroxicloroquina pueden contrarrestar los efectos negativos en la función endotelial causados por la AR. Por el contrario, los usuarios de otros *DMARDs* no biológicos como: sulfasalazina, hidroxicloroquina, metotrexato; o terapias no inhibidoras del *TNF- α* como: Tofacitinib, apremilast, etc., presentaron un *RHI* relativamente disminuido, por lo que se observó que no todos los tratamientos antirreumáticos presentan la misma efectividad para el control de la disfunción endotelial [19].

Conclusión

Tras nuestra revisión bibliográfica concluimos que, de los diversos factores de riesgo relacionados a la AR, el más importante es el componente genético, especialmente el antígeno leucocitario humano, en particular *HLA-DRB1*. Reconocer esta fuerte asociación, así como un conocimiento más amplio sobre la actividad de la enfermedad y de las afectaciones extra-articulares, como lo es el daño endotelial, nos permitirá acercarnos a los objetivos principales del tratamiento en pacientes diagnosticados con AR, que son una disminución de

la mortalidad y mejora de la calidad de vida, por ello la importancia de un diagnóstico temprano.

Cabe mencionar que, el detectar otros factores de riesgo fuera del componente genético, como son la enfermedad periodontal, el tabaquismo o la dieta occidental, permiten reconocer la importancia de la prevención a través el fomento de hábitos de vida saludable.

En cuanto al diagnóstico encontramos que se incluye la ecografía, tomografía computarizada y la resonancia magnética como herramientas de imagen para establecer un diagnóstico precoz, así como la identificación de marcadores biológicos como lo son el *RF* y *ACPA* que pueden ayudar al diagnóstico oportuno, incluyendo pacientes con *AR seronegativa*.

Finalmente, existen dos vías de tratamiento, sintomática y modificadora de la enfermedad. Entre los medicamentos que han mostrado protección cardiovascular y reducción del daño endotelial en por lo menos un estudio se encuentran la hidroxiclороquina y los inhibidores de *TNF- α* , existiendo la necesidad de más ensayos clínicos a gran escala que mejoren la información disponible para el manejo de la *AR* y la enfermedad vascular asociada.

Referencias bibliográficas

1. Loscalzo J, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson JL. Harrison principios de medicina interna; Capitulo 358 Artritis reumatoide. McGraw Hill Education S.A de C.V; 2022.
2. Deane KD, Holers VM. The natural history of rheumatoid arthritis. *Clin Ther* [Internet]. 2019;41(7):1256–69. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2019.04.028>
3. England BR, Thiele GM, Anderson DR, Mikuls TR. Increased cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: mechanisms and implications. *BMJ*. 2018 Apr 23;361:k1036. doi: 10.1136/bmj.k1036. PMID: 29685876; PMCID: PMC6889899.
4. Bordy R, Totoson P, Prati C, Marie C, Wendling D, Demougeot C. Microvascular endothelial dysfunction in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol* [Internet]. 2018;14(7):404–20. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41584-018-0022-8>
5. Radu AF, Bungau SG. Management of Rheumatoid Arthritis: An Overview. *Cells*. 2021 Oct 23;10(11):2857. doi: 10.3390/cells10112857. PMID: 34831081; PMCID: PMC8616326.
6. Van der Woude D, van der Helm-van Mil AHM. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018 Apr;32(2):174-187. doi: 10.1016/j.berh.2018.10.005. Epub 2018 Nov 16. PMID: 30527425.
7. Padyukov L. Genetics of rheumatoid arthritis. *Semin Immunopathol*. 2022 Jan;44(1):47-62. doi: 10.1007/s00281-022-00912-0. Epub 2022 Jan 27. PMID: 35088123; PMCID: PMC8837504.
8. Rojano Rada J, Fernández Mestre M, Ramírez Morales C. Effect of epigenetics on rheumatoid arthritis. *Medwave* [Internet]. 2023;23(03):e2619–e2619. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5867/medwave.2023.03.2619>
9. Smolen JS, Aletaha D, Barton A, Burmester GR, Emery P, Firestein GS, et al. Rheumatoid arthritis. *Nat Rev Dis Primers* [Internet]. 2018;4(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/nrdp.2018.1>
10. Scherer HU, Häupl T, Burmester GR. The etiology of rheumatoid arthritis. *J Autoimmun*. 2020 Jun;110:102400. doi: 10.1016/j.jaut.2019.102400. Epub 2020 Jan 22. PMID: 31980337.
11. Volkov M, van Schie KA, van der Woude D. Autoantibodies and B Cells: The ABC of rheumatoid arthritis pathophysiology. *Immunol Rev* [Internet]. 2020;294(1):148–63. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/imr.12829>
12. Rawla P. Cardiac and vascular complications in rheumatoid arthritis. *Reumatologia* [Internet]. 2019;57(1):27–36. Available from: <http://dx.doi.org/10.5114/reum.2019.83236>
13. DynaMed. Rheumatoid Arthritis (RA). EBSCO Information Services. Accessed 10 de septiembre de 2023. <https://www.dynamed.com/condition/rheumatoid-arthritis-RA>
14. Maiuolo J, Muscoli C, Gliozzi M, Musolino V, Carresi C, Paone S, Ilari S, Mollace R, Palma E, Mollace V. Endothelial Dysfunction and Extra-Articular Neurological Manifestations in Rheumatoid Arthritis. *Biomolecules*. 2021 Jan 10;11(1):81. doi: 10.3390/biom11010081. PMID: 33435178; PMCID: PMC7827097.
15. Figus FA, Piga M, Azzolin I, McConnell R, Iagnocco A. Rheumatoid arthritis: Extra-articular manifestations and comorbidities. *Autoimmun Rev*. 2021 Apr;20(4):102776. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102776. Epub 2021 Feb 17. PMID: 33609792.
16. Bullock J, Rizvi SAA, Saleh AM, Ahmed SS, Do DP, Ansari AR, et al. Rheumatoid arthritis: A brief overview of the treatment. *Med Princ Pract* [Internet]. 2018;27(6):501–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1159/000493390>
17. Mun S, Lee J, Park M, Shin J, Lim MK, Kang HG. Serum biomarker panel for the diagnosis of

- rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2021 Jan 18;23(1):31. doi: 10.1186/s13075-020-02405-7. PMID: 33461622; PMCID: PMC7812661.
18. Conigliaro P, Triggianese P, De Martino E, Fonti GL, Chimenti MS, Sunzini F, et al. Challenges in the treatment of rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2019;18(7):706–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2019.05.007>
 19. Mangoni AA, Woodman RJ, Piga M, Cauli A, Fedele AL, Gremese E, et al. Patterns of anti-inflammatory and immunomodulating drug usage and microvascular endothelial function in rheumatoid arthritis. *Front Cardiovasc Med* [Internet]. 2021;8. Available from: <http://dx.doi.org/10.3389/fcvm.2021.681327>.