

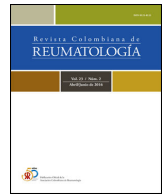


Asociación  
Colombiana de  
Reumatología

Contents lists available at ScienceDirect

Revista Colombiana de  
Reumatología

journal homepage: [www.elsevier.es/rcreuma](http://www.elsevier.es/rcreuma)



Investigación original

## Factores de riesgo cardiovascular relacionados con rigidez arterial en pacientes con artritis reumatoide en actividad baja de la enfermedad

### *Cardiovascular risk factors related to arterial stiffness in patients with rheumatoid arthritis in low disease activity*

Gabriel-Santiago Rodríguez-Vargas<sup>a,\*</sup>, Jaime-Andrés Rubio-Rubio<sup>a</sup>, Pedro Santos-Moreno<sup>a</sup>, Darío Echeverri<sup>b</sup>, Luz-Dary Gutiérrez-Castañeda<sup>c,e</sup>, Paula-Katherine Bautista-Niño<sup>d</sup> y Adriana Rojas-Villarraga<sup>e</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Investigación, Biomab IPS, Bogotá, Colombia

<sup>b</sup> Programa de Prevención Cardiovascular La Cardio, Fundación Cardioinfantil, Bogotá, Colombia

<sup>c</sup> Laboratorio de Ciencias Básicas, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS), Bogotá, Colombia

<sup>d</sup> Laboratorio de Investigación, Fundación Cardiovascular de Colombia (FCV), Bucaramanga, Colombia

<sup>e</sup> Instituto de Investigaciones, Fundación Universitaria de Ciencia de la Salud - FUCS, Bogotá, Colombia

#### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

##### Palabras clave:

Artritis reumatoide  
Análisis de onda del pulso  
Enfermedades cardiovasculares  
Factores de riesgo de enfermedad cardíaca

#### RESUMEN

**Introducción:** Los pacientes con artritis reumatoide (AR) presentan un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, lo que se asocia con el estado inflamatorio crónico.

**Objetivo:** El objetivo fue describir la rigidez arterial en pacientes con AR con baja actividad de la enfermedad y su relación con los factores de riesgo cardiovascular.

**Materiales y métodos:** Estudio de serie de casos. Inclusión consecutiva de pacientes con AR con baja actividad de la enfermedad. Se capturaron datos sociodemográficos, clínicos y de laboratorio. Se evaluó la rigidez arterial (velocidad de onda de pulso [VOP], método oscilométrico). Además, se llevaron a cabo análisis univariados y bivariados, correlaciones (rho Spearman) y análisis de componentes principales.

**Resultados:** Se incluyeron 52 pacientes (76,9% mujeres), con una mediana de edad de 57 años (rango intercuartil [RIC] 9). La mediana del puntaje de la actividad de la enfermedad-28 (DAS28) fue de 2,6 (RIC 1,3), baja actividad. El promedio de la VOP fue de 8,45 (desviación estándar 3,1) m/s. En pacientes en tratamiento con metotrexato fue menor ( $p = 0,013$ ). La edad se correlacionó con la VOP ( $p = 0,006$ ). El índice de aumento aórtico fue mayor en mujeres ( $p = 0,015$ ) y en pacientes con autoinmunidad familiar ( $p = 0,05$ ). El puntaje de riesgo cardiovascular de Framingham correlacionó con las presiones de pulso. El número de consumo de tazas de café se correlacionó inversamente con el índice de aumento aórtico ( $p = 0,042$ ). El análisis de componentes principales (4 componentes) explicó el 70,1% de la varianza.

**Conclusiones:** Los niveles de VOP en pacientes con AR en baja actividad de la enfermedad fueron similares a los reportados en población sin AR. A pesar de no encontrarse elevados, se correlacionan con factores de riesgo cardiovascular tradicionales y no tradicionales (metotrexato, autoinmunidad familiar, consumo de café).

#### ABSTRACT

##### Keywords:

Rheumatoid arthritis  
Pulse wave analysis  
Cardiovascular diseases  
Heart disease risk factors

**Introduction:** Patients with rheumatoid arthritis (RA) have an increased risk of cardiovascular disease associated with the chronic inflammatory state.

**Objective:** The objective was to describe arterial stiffness in RA patients with low disease activity and its relationship with cardiovascular risk factors.

**Materials and methods:** Case series study. Consecutive inclusion of patients with RA in low disease activity. Sociodemographic, clinical and laboratory data, and disease activity score-28 were captured. Arterial stiffness (pulse wave velocity [PWV], oscillometric method) was assessed. Univariate and bivariate analyses, correlations (rho Spearman), and principal component analysis.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [santiago.rv18@gmail.com](mailto:santiago.rv18@gmail.com) (G.-S. Rodríguez-Vargas).

<https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2024.06.004>

Recibido el 30 de noviembre de 2023; Aceptado el 11 de junio de 2024

Disponible en Internet el xxx

0121-8123/© 2024 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Se reservan todos los derechos, incluidos los de minería de texto y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

Cómo citar este artículo: G.-S. Rodríguez-Vargas, J.-A. Rubio-Rubio, P. Santos-Moreno et al., Factores de riesgo cardiovascular relacionados con rigidez arterial en pacientes con artritis reumatoide en actividad baja de la enfermedad, Revista Colombiana de Reumatología, <https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2024.06.004>

**Results:** 52 patients (76.9% women) were included. Median age 57 years (interquartile range [IQR] 9). Median disease activity score-28 (DAS28) 2.6 (IQR-1.3), low activity. Mean PWV 8.45 (Standard deviation 3.1) m/sec. PWV in patients treated with methotrexate was lower ( $P = .013$ ). Age was correlated with PWV ( $P = .006$ ). Aortic augmentation index was higher in women ( $P = .015$ ) and in patients with familial autoimmunity ( $P = .05$ ). Framingham cardiovascular risk score correlated with pulse pressures. The number of cups of coffee consumed was correlated (inversely) with the aortic augmentation index ( $P = .042$ ). Principal component analysis (4 components) explained 70.1% of the variance.

**Conclusions:** PWV levels in patients with RA in low disease activity were similar to those reported in the population without RA. Despite not being elevated, they correlate with traditional and non-traditional cardiovascular risk factors (methotrexate, familial autoimmunity, coffee consumption).

## Introducción

En el contexto de los pacientes con enfermedades autoinmunes (EAI), se presenta un proceso de aterosclerosis acelerado, proporcional al tiempo de evolución de la enfermedad y su estado inflamatorio [1], lo que lleva a un riesgo 2-3 veces mayor de enfermedad cardiovascular (ECV) en comparación con pacientes sin EAI, especialmente en la artritis reumatoide (AR) [2]. Esta enfermedad inflamatoria crónica autoinmune se asocia con factores genéticos y medioambientales [3]. Además de afectar a las articulaciones, presenta manifestaciones extraarticulares cardiovasculares, como miocarditis, eventos coronarios agudos y arritmias [4,5], debido a la interacción sinérgica entre el fenotipo proaterogénico y la disfunción endotelial crónica, junto con los factores de riesgo tradicionales [6]. Por lo tanto, características como el grado inflamatorio crónico, los factores genéticos y los subfenotipos/marcadores propios de la enfermedad se consideran factores de riesgo cardiovascular no tradicionales [7].

En la AR, la prevalencia de ECV oscila entre el 30 y el 50% [6], con un incremento del 40% del riesgo de presentar síndrome coronario agudo, con peores desenlaces a corto plazo e incremento de la mortalidad [8]. En cohortes de seguimiento de pacientes con AR por más de 15 años, la mortalidad observada se ha descrito un 54% mayor que en la población general y corresponde a un 32% de las causas cardiovasculares [9,10].

De otro lado, la producción incrementada de moléculas inflamatorias encargadas de la remodelación vascular genera un impacto directo a nivel funcional y estructural de las paredes de los vasos sanguíneos, como consecuencia del estado proinflamatorio crónico propio de la AR, lo que favorece el incremento en la disfunción de células endoteliales, ocasionada por la disminución de factores vasorrelajantes y el aumento de la producción de factores vasoconstrictores. Todo lo anterior conlleva la generación de rigidez arterial, engrosamiento de la capa muscular y de la íntima, dilatación luminal y arterioesclerosis, lo cual conduce al desarrollo de aterogénesis acelerada y cardiopatía coronaria [11].

Además, se considera que la rigidez arterial es el determinante más importante para evaluar la disfunción endotelial y uno de los principales indicadores de ECV [12]. Las pruebas estandarizadas para evaluar la rigidez arterial incluyen la velocidad de onda de pulso (VOP), utilizada como el estándar de oro para medir la rigidez arterial en adultos [13], y el índice de aumentación aórtica central (AIx), que se calcula a partir de la toma de presiones centrales y periféricas, utilizando el método oscilométrico para reflejar los procesos de remodelación vascular. Los valores de estas pruebas se encuentran estandarizados internacionalmente [14,15].

La mayoría de los estudios en pacientes con AR que evalúan la VOP se han llevado a cabo en pacientes con enfermedad inflamatoria activa. Esta técnica se utiliza principalmente en estudios que buscan demostrar el impacto de terapias inmunosupresoras y fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD) biológicos en la actividad de la enfermedad [16,17]. Sin embargo, hay pocos estudios que evalúen la rigidez arterial en pacientes con baja actividad de AR. Por lo tanto, el objetivo de este estudio es describir la rigidez arterial mediante diversas medidas cardiovasculares en pacientes con AR y baja

actividad de la enfermedad, así como evaluar su relación con factores de riesgo cardiovasculares tradicionales y no tradicionales. En un estudio previo se evaluó la edad vascular de los pacientes con AR con baja actividad de la enfermedad [18], comparado con una población sin AR; en esta oportunidad se analizará el comportamiento de otras variables cardiovasculares que reflejan la rigidez arterial en dicha población.

## Metodología

Estudio de una serie de casos en el que se incluyeron consecutivamente 52 pacientes con AR.

### Criterios de inclusión y exclusión

Se incluyeron pacientes que tuvieran diagnóstico de AR y se encontraran dentro de un programa de seguimiento estricto con medición de respuesta a la diana (del inglés *treat to target strategy*), en el periodo 2018-2019. Como criterios de inclusión se tuvieron en cuenta pacientes entre 30 y 70 años, con niveles de baja actividad de la enfermedad, de acuerdo con la puntuación de actividad de la enfermedad, con recuento de 28 articulaciones (DAS28), y que cumplieran criterios internacionales validados para AR [19]. Como criterios de exclusión se tuvieron en cuenta: antecedente conocido de enfermedad cardiovascular, hipertensión arterial no controlada, obesidad grado II o III, pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 con mal control metabólico, tabaquismo o alcoholismo actual, cáncer, infecciones activas o embarazo. Los criterios de exclusión no fueron seleccionados al azar; por el contrario, para su selección se tuvo en cuenta que las condiciones mencionadas pueden alterar *per se* las medidas relacionadas con la rigidez arterial.

### Variables clínicas, cardiovasculares y de laboratorio

Se evaluaron las variables sociodemográficas y clínicas propias de la AR. Adicionalmente, se emplearon cuestionarios de calidad de vida (Cuestionario europeo de calidad de vida - 5 dimensiones - 3 niveles versión en español, EQ-5D-3L) [20] y discapacidad (cuestionario multidimensional de evaluación de la salud, MD-HAQ [21] y evaluación de rutina de los datos índice de pacientes 3, RAPID3 [22]). La actividad de la enfermedad se evaluó a través del puntaje DAS-28: alto (DAS-28 > 5,1), moderado (DAS-28 ≤ 5,1 a ≥ 3,2), bajo (DAS-28 < 3,2 a ≥ 2,6) y remisión (DAS-28 < 2,6) [23].

Se midió la VOP como estándar de oro para la evaluación de la rigidez arterial (tiempo en m/s que demora la onda de presión en recorrer la aorta hasta su bifurcación), y adicionalmente otras medidas que reflejan rigidez arterial (AIx, presión de pulso braquial, presión sistólica central entre otras variables cardiovasculares), mediante Arteriograph® (método oscilométrico) TensioMed, Budapest, Hungría, Ltd., versión 3.0.0.3, como se describió previamente [18]. Además, se hizo el cálculo del puntaje de riesgo cardiovascular de Framingham (FRS), por medio de la multiplicación del puntaje por 0,7 ajustado para el país y multiplicado también por 1,5, de acuerdo con las recomendaciones del Grupo de Estudio de la Liga Europea contra el Reumatismo [24]. Se tomaron

muestras sanguíneas para procesamiento de panel lipídico, reactantes de fase aguda, autoanticuerpos y niveles de glucemia.

### Análisis estadístico

Las variables fueron capturadas empleando el formulario electrónico RedCap (<https://www.project-redcap.org/>), en tanto que los análisis se llevaron a cabo con el paquete estadístico SPSSv21. La descripción de las variables cuantitativas se realizó usando medidas de tendencia central y dispersión; de acuerdo con la distribución de los datos, se emplearon medias y desviaciones estándar o medianas y rangos intercuartílicos (RIC). Las variables cualitativas se describieron por medio de frecuencias absolutas y relativas. Para variables cuantitativas como la VOP se determinó si existían diferencias entre los pacientes con los diferentes factores de riesgo cardiovascular, por medio de pruebas t o pruebas U de Mann-Whitney, dependiendo de si la distribución de cada una de las variables usadas en su medición era normal o no. Se evaluó la relación entre cada biomarcador metabólico o de riesgo cardiovascular y cada variable de rigidez arterial, por medio de correlaciones de Spearman. Para las variables categóricas se construyeron tablas de contingencia (pruebas de chi cuadrado o prueba exacta de Fisher). Se hizo un análisis de componentes principales (ACP) sobre el conjunto de datos de variables de riesgo cardiovascular (tradicional y no tradicional) y las variables de rigidez arterial. Mediante este método se buscó la obtención de variables con la propiedad de que con algunas de ellas se obtuviera la mayor parte de la variabilidad presente en los datos originales.

### Consideraciones éticas

Este estudio se realizó siguiendo los principios de la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación con Seres Humanos del Hospital, acta 0173-2019. Los pacientes/participantes dieron su consentimiento informado por escrito para participar.

### Resultados

Se incluyeron 52 pacientes con AR, de los cuales el 76,9% eran mujeres y el 51,9% pertenecían a un estrato socioeconómico bajo. La mediana de edad fue de 57 años (RIC 9 años). En el 7,7% de los casos se tuvo el antecedente de hipertensión arterial (controlada de acuerdo con los criterios de inclusión) y en el 3,8%, diabetes mellitus (con el cumplimiento de los criterios de inclusión). La presencia de autoinmunidad familiar se encontró en el 38,5% de los casos. Las demás variables generales y antropométricas se encuentran en la [tabla 1](#). La mediana de edad de inicio de la AR fue de 41,58 (RIC 19) años. Los pacientes con AR ([tabla 2](#)) tenían baja actividad de la enfermedad (DAS28-PCR), y más del 80% eran seropositivos (tanto para factor reumatoide (FR) como para prueba de anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado (anti-CCP). La mediana de duración de la enfermedad fue de 13,5 años (RIC 14). En los últimos tres años los pacientes han mantenido los valores de DAS28 en niveles de remisión y baja actividad de la enfermedad (datos no mostrados).

La VOP tuvo un promedio de 8,45 (desviación estándar [DE] 3,1) m/s y la mediana del puntaje de FRS fue de 14,6 (RIC 2,25). Las demás variables de rigidez arterial y cardiovasculares se encuentran en la [tabla 3](#).

### Relación entre rigidez arterial y factores de riesgo cardiovascular

Al analizar la diferencia de medianas de la VOP según la presencia o ausencia de factores de riesgo cardiovascular tradicionales y no tradicionales, no se encontraron diferencias significativas. Los factores analizados fueron género, antecedentes patológicos, antecedentes familiares con ECV, autoinmunidad familiar, actividad física, exposición a tabaco y café, poliautoinmunidad, erosividad, factor reumatoide o anti-CCP, colesterol y lipoproteínas de baja densidad (LDL). Sin embargo, al

**Tabla 1**

Características generales de la población

Variable	Artritis reumatoide; n = 52; n (%)
<b>Sexo</b>	
Femenino	40 (76,9)
<b>Estado socioeconómico</b>	
Bajo	27 (51,9)
<b>Comorbilidades</b>	
Hipertensión arterial	4 (7,7)
Diabetes mellitus	2 (3,8)
Osteoporosis	8 (15,4)
Dislipidemia	0 (0,0)
Hipotiroidismo	6 (11,5)
Osteoartritis	27 (51,9)
Familiar de primer grado con ECV	26 (50)
Autoinmunidad familiar	20 (38,5)
Actividad física	31 (59,6)
<b>Estilo de vida</b>	
Tabaquismo <sup>a</sup>	3 (5,8)
Café	47 (90,4)
Alcohol	3 (5,8)
Variable	Valor <sup>b</sup>
Edad (años)	57 (9)
Circunferencia de cintura (cm)	82 (10,3)
Circunferencia de cadera (cm)	98,5 (7)
Relación cintura / cadera	0,848 (0,1)
Peso (kg) <sup>c</sup>	61,78 (9,60)
Talla (cm) <sup>c</sup>	158,57 (7,89)
Índice de masa corporal (kg/m <sup>2</sup> ) <sup>c</sup>	24,74 (4)
Glucosa en ayunas (mg/dl)	82,5 (13)
Triglicéridos	133 (90,3) <sup>d</sup>
Colesterol total <sup>c</sup>	237,98 (45,43) <sup>d</sup>
cHDL	50 (24,3) <sup>d</sup>
cLDL <sup>c</sup>	155,01 (36,62) <sup>d</sup>
Proteína C reactiva (mg/dl)	0,450 (1,2)
Velocidad de sedimentación globular (mg/dl)	18 (14)

<sup>a</sup> Cese de tabaquismo.

<sup>b</sup> Mediana (rango intercuartil).

<sup>c</sup> Promedio (desviación estándar).

<sup>d</sup> mg/dl.

ECV: enfermedad cardiovascular.

analizar el valor de la VOP con respecto a los tratamientos, se encontró un valor significativamente menor en aquellos pacientes que recibían metotrexato, comparado con aquellos que no lo recibían (VOP 8,15, RIC 1,8 vs. 10,35, RIC 4,6,  $p = 0,013$ ). Adicionalmente, la VOP fue mayor en aquellos pacientes que recibían DMARD convencionales (csDMARD) diferentes al metotrexato, en comparación con aquellos que no los recibían (VOP 9,65 RIC 3,9 vs 7,7 RIC 3,7,  $p = 0,001$ ). Sin embargo, cuando se agruparon aquellos pacientes que recibían csDMARD en combinación con metotrexato ( $n = 16$ ), en relación con aquellos que no recibían dicha combinación, no se encontraron diferencias en los valores de la mediana de la VOP.

Al realizar los mismos análisis, utilizando el AIx como medida de rigidez vascular, se encontró que su mediana fue mayor en las mujeres al ser comparada con los hombres (AIx 44,65, RIC 12,6 vs. 29, RIC 27,5,  $p = 0,015$ ). Del mismo modo, dicho valor fue mayor en los pacientes con antecedente de autoinmunidad familiar que en aquellos sin dicho antecedente (AIx 48,1, RIC 11,9 vs. 40,15, RIC 18,7,  $p = 0,05$ ). En los demás factores evaluados no se encontraron diferencias.

Al evaluar las correlaciones entre las variables de rigidez arterial y cardiovasculares ([tabla 3](#)) y aquellas variables propias de la AR (nive-

**Tabla 2**

Variables propias de los pacientes con artritis reumatoide

Variable	Mediana (RIQ)
Edad de inicio	41,5 (19)
Edad de diagnóstico	42,5 (20)
Número de articulaciones dolorosas	2 (6)
Número de articulaciones inflamadas	2 (2)
DAS28 (PCR)	2,610 (1,3)
Escala visual análoga de dolor	4,5 (4,8)
Escala visual análoga global	3 (3,8)
Escala visual análoga de fatiga	2 (4,4)
RAPID3 <sup>a</sup>	10,18 (6,67)
VAS Global EQ5D	70 (37,5)
EQ-5D-3L VAS score	0,73 (0,18)
EQ-5D-3L TTO score	0,78 (0,46)
Variable	n (%)
Manifestaciones extraarticulares	8 (15,4)
Erosividad	30 (57,7)
Factor reumatoide positivo	44 (84,6)
Anticuerpos anti-péptido-citrulinado positivo	45 (86,5)
Anticuerpos antinucleares	42 (80,8)
Poliautoinmunidad	6 (11,5)
Tratamiento actual	
Metotrexato	34 (65,4)
Otros FARME convencionales	30 (57,7)
Antimaláricos	3 (5,8)
Glucocorticoides	39 (75)
bFARMES	17 (32,7)
Tofacitinib	2 (3,8)
Antiinflamatorios no esteroideos	5 (9,6)

<sup>a</sup> Promedio (desviación estándar).

bFARMES: fármacos biológicos modificadores de la enfermedad; EQ-5D-3L: *European Quality of Life 5 Dimensions 3 Levels*; EQ-5D-3L TTO score: *European Quality of Life 5 Dimensions 3 Levels time trade-off score*; EQ-5D-3L VAS score: *European Quality of Life 5 Dimensions 3 Levels visual analog rating scale score*; FARME: fármacos modificadores de la enfermedad; RAPID 3: *Routine Assessment of Patient Index Data 3*; VAS Global EQ5D: *Visual Analog Scale Global European Quality 5 Dimensions*.

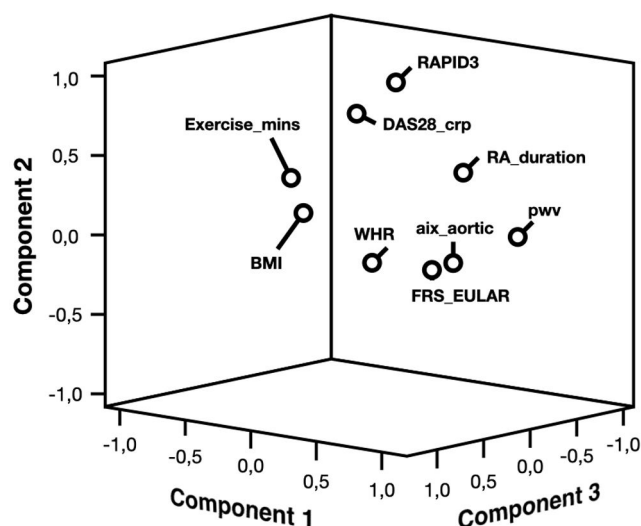
**Tabla 3**

Variables cardiovasculares evaluadas en los pacientes con artritis reumatoide

Variable	n = 52 Media (desviación estándar)
Velocidad de onda de pulso (m/s) <sup>a</sup>	8,45 (3,1)
Presión arterial diastólica braquial (mmHg)	77,98 (10,76)
Presión arterial sistólica braquial (mmHg)	123,11 (17,33)
Presión del pulso braquial (mmHg) <sup>a</sup>	44 (15,8)
Presión arterial media (mmHg)	92,75 (11,52)
Frecuencia cardíaca	66,21 (9,99)
Índice de aumento braquial (%)	9,5 (23,75)
Presión arterial sistólica central (mmHg) <sup>a</sup>	126,20 (22,3)
Presión de pulso aórtica central (mmHg)	50,10 (12,11)
Índice de aumentación aórtica (%)	42,17 (11,72)
Puntuación de riesgo de Framingham ajustada por país <sup>a</sup>	9,75 (1,5) <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Mediana (rango intercuartil).

<sup>b</sup> Se calculó la puntuación de riesgo de Framingham ajustada por país. El resultado para los pacientes con AR adaptado por un factor de multiplicación de 1,5 siguiendo las recomendaciones de la EULAR fue de 14,6 (rango intercuartil: 2,25).

**Figura 1.** Gráfico de componente en espacio rotado con las variables de interés en los pacientes con artritis reumatoide. Se visualiza la representación gráfica de la matriz de componentes analizados.

Aix: índice de aumentación aórtica central; BMI: índice de masa corporal (*Body Mass Index*); CRP: proteína C reactiva; DAS28: puntaje actividad de la enfermedad-28; FRS: puntaje de riesgo cardiovascular de Framingham; PWV: *Pulse Wave Velocity* (velocidad de onda de pulso [VOP]); RA: artritis reumatoide; RAPID3: evaluación de rutina de los datos índice de pacientes 3; WHR: índice cintura cadera (*waist to hip ratio*).

les de RAPID3, DAS28, duración de la AR en años, puntajes de dolor y de estado global del paciente, puntaje global del médico, puntaje de fatiga por MD-HAQ, escala de calidad de vida, número de articulaciones dolorosas e inflamadas), niveles de proteína C reactiva (PCR), FRS ajustado por EULAR, metabólicas y antropométricas (índice de masa corporal, perímetro de cintura y de cadera, peso, duración de la actividad física en minutos, índice cintura/cadera, niveles del panel lipídico, glucemia), se encontraron correlaciones débiles a moderadas en sentido directo en las siguientes variables: puntaje FRS ajustado por EULAR y presión de pulso braquial ( $\rho$  Spearman 0,300,  $p = 0,031$ ), presión sistólica central ( $\rho$  Spearman 0,328,  $p = 0,018$ ) y la presión de pulso central ( $\rho$  Spearman 0,296,  $p = 0,032$ ). Adicionalmente, la edad se correlacionó con los niveles de VOP ( $\rho$  Spearman 0,376,  $p = 0,006$ ). Por último, el consumo total de café fue de leve a moderado, medido por el número de consumo de tazas de café por día, y se correlacionó de manera inversa con el Aix ( $\rho$  Spearman  $-0,298$ ,  $p = 0,042$ ) y el índice de aumento braquial ( $\rho$  Spearman  $-0,294$ ,  $p = 0,045$ ).

A través del ACP, se introdujeron variables de riesgo cardiovascular tradicional, variables de riesgo cardiovascular no tradicional inherentes a la AR y dos mediciones cardiovasculares que expresan la rigidez arterial (Aix, VOP). Este análisis permitió reducir de 9 a 4 la dimensionalidad, acumulando en sus dos primeros componentes el 38% de la varianza y en los 4 componentes el 70,1% de esta. Las variables que más contribuyeron al primer componente fueron aquellas inherentes a la AR y la rigidez arterial, y en el segundo componente, aquellas asociadas a medidas antropométricas y actividad física. En la figura 1 se puede apreciar el gráfico de componente en espacio rotado, en el que se visualiza la matriz de componentes analizados.

## Discusión

En el presente estudio se analizaron la VOP y Aix, entre otras medidas de rigidez arterial, en pacientes con AR con baja actividad de la enfermedad. No se encontraron diferencias significativas en la VOP en relación con los factores de riesgo cardiovascular tradicionales y

no tradicionales, excepto en pacientes que recibían metotrexato como tratamiento, donde se encontró una VOP significativamente menor. En cuanto al AIX, se observó que era mayor en mujeres y en aquellos con antecedentes de autoinmunidad familiar. Además, se encontraron correlaciones débiles a moderadas entre variables de rigidez arterial y factores cardiovasculares tradicionales y propios de la AR. Mediante el ACP, se identificaron las variables más relevantes y se redujo la dimensionalidad de los datos. Estos hallazgos sugieren la importancia de evaluar la rigidez arterial en pacientes con AR (no obstante se encuentren en niveles bajos de actividad de la enfermedad) y su relación con los factores de riesgo cardiovascular, aunque sus valores sean bajos y cercanos a los descritos en la población sin AR [25].

Entre los factores de riesgo cardiovascular tradicionales, se destaca que la edad biológica tuvo correlación directa con la VOP. Previamente se describió [18], en este grupo de pacientes, cómo la edad vascular tuvo relación directa con la edad biológica. A su vez, se demostró que, en pacientes con AR bajo estricto control de la enfermedad, los valores de edad vascular son similares a aquellos controles de referencia, como pacientes con osteoartritis. Es bien sabido que no solo en los pacientes con EAI, sino en la población general, la edad se ha reconocido como un factor de riesgo cardiovascular ampliamente establecido [26]. A medida que las personas envejecen, experimentan cambios fisiológicos que pueden contribuir al desarrollo y a la progresión de ECV. Estos cambios incluyen rigidez arterial, disminución de la elasticidad vascular y acumulación de placa en las paredes arteriales. Además, la edad se asocia con un mayor riesgo de factores de riesgo tradicionales para ECV [26]. Por lo tanto, es fundamental considerar la edad como un factor de riesgo importante al evaluar la salud cardiovascular y al diseñar estrategias de prevención y tratamiento, particularmente en los pacientes con AR.

De otro lado, el FRS correlacionó de manera directa con diversas medidas de presiones vasculares que a su vez están directamente relacionadas con la rigidez arterial. El FRS es una herramienta ampliamente utilizada para evaluar el riesgo cardiovascular en la población general, la cual también puede ser aplicada en pacientes con AR. Tiene en cuenta factores de riesgo tradicionales y calcula una estimación del riesgo a 10 años de eventos cardiovasculares. Al utilizar esta herramienta en pacientes con AR, se puede identificar a aquellos con un mayor riesgo cardiovascular y tomar medidas preventivas. Debido a que el FRS se basa en datos de la población general y solo considera los factores de riesgo tradicionales, que no son completamente adecuados para explicar el riesgo cardiovascular en la AR, se ha propuesto una versión adaptada [27] por el EULAR que utiliza un factor de multiplicación de 1,5 para tener en cuenta el riesgo cardiovascular aumentado en esta población. De esta manera, se busca mejorar la precisión de la evaluación del riesgo cardiovascular y brindar una estimación más precisa para guiar las intervenciones preventivas y el manejo de la AR.

Otro de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales es el género, teniendo en cuenta que la fisiopatología de la enfermedad difiere entre los sexos, siendo las mujeres más propensas a sufrir enfermedad coronaria microvascular, disfunción endotelial y falla cardíaca con fracción de eyección preservada, en comparación con los hombres [28]. Existen evidencias que sugieren que tanto los factores de riesgo cardiovascular tradicionales como los novedosos a menudo son subestimados en las mujeres. En el presente estudio se encontró que el AIX, medida de rigidez arterial, fue mayor en mujeres que en hombres, lo cual representa de manera indirecta un mayor riesgo cardiovascular. Sin embargo, este resultado contrasta con otros estudios, como el de Adawi et al. [29], en el que las mujeres con AR tuvieron una función endotelial significativamente mejor que los hombres con dicha enfermedad. No obstante, este grupo de pacientes se encontraba con AR activa de larga evolución, lo cual puede ser motivo de las discrepancias de los hallazgos del presente estudio, en el cual los pacientes se encontraban con baja actividad de la enfermedad. En ese sentido, Targóńska-Stępnia et al. [30] demostraron

que, en pacientes con AR con actividad continua baja de la enfermedad, hay una mayor carga de aterosclerosis (evaluada por medio de grosor de la íntima media carotídea) en los hombres que en las mujeres.

Por otra parte, entre los factores de riesgo cardiovascular no tradicionales se encontró que el tratamiento con metotrexato estuvo asociado con una menor rigidez arterial, lo cual significa que aun encontrándose todos los pacientes del grupo con baja actividad de la enfermedad, el subgrupo en tratamiento con metotrexato tiene un beneficio adicional de impacto sobre la VOP, lo que favorece un menor riesgo de ECV. Esto ha sido demostrado de diferentes maneras en estudios de pacientes con AR en diferentes grados de actividad de la enfermedad [31,32], encontrándose un menor impacto tanto en morbilidad como incluso en mortalidad cardiovascular en aquellos pacientes con AR bajo tratamiento con metotrexato. Esto último lleva a sugerir incluso un seguimiento estricto de riesgo de ECV en aquellos pacientes que lo venían recibiendo y lo suspendieron [31].

Otro factor de riesgo cardiovascular no tradicional que se encontró asociado con la presencia de rigidez arterial fue la autoinmunidad familiar. Se considera que esto es novedoso. Sin embargo, aun cuando en estudios generales se demuestra que la influencia de la autoinmunidad familiar, sumada a factores medioambientales, contribuye al riesgo de AR, ello no se extiende al impacto en la ECV [33].

Por otro lado, una correlación interesante en este estudio fue el nivel de consumo de tazas de café, de manera inversa con el AIX, y el índice de aumento braquial. Lo anterior puede estar en consonancia con estudios previos [34] en población general que han demostrado que los consumos leves y moderados de café tienen un efecto neutro o de reducción del riesgo cardiovascular y de enfermedad coronaria. Un estudio realizado por Torres-Collado et al. [35] ha demostrado que el consumo de entre una y 6,5 tazas de café al día puede ser un factor protector para disminuir la mortalidad por cualquier causa [35], y si bien la evidencia científica evaluada no es totalmente concluyente, se sugieren diferentes mecanismos por los cuales el café podría tener un efecto cardioprotector, ya que contiene sustancias antioxidantes como el ácido clorogénico, entre otras, que mejoran la función endotelial y el tono muscular [34]. Sin embargo, existe controversia, ya que se ha demostrado que el café, pero no el consumo de café descafeinado y la ingesta total de cafeína, está asociado con la gravedad del síndrome metabólico en la AR [36].

De otro lado, destacando la importancia del uso de ACP en este tipo de estudios, se logró una eficaz reducción de la dimensionalidad de los datos, pasando de 9 a 4 dimensiones, lo cual permitió una interpretación más clara y concisa de la información, lo que a su vez facilita la comprensión al agrupar variables cuando se cuenta con un número elevado de estas. Este método no solo facilitó la identificación de las variables más significativas, agrupándolas en componentes que explicaron el 70,1% de la varianza, sino que permitió revelar relaciones complejas entre variables que, de otro modo, posiblemente, podrían haber permanecido ocultas. En particular, el análisis resaltó la importancia de los factores inherentes a la AR y la rigidez arterial en el primer componente y vinculó medidas antropométricas y de actividad física en el segundo, ofreciendo así una perspectiva integral sobre cómo estos elementos interactúan y contribuyen al riesgo cardiovascular en pacientes con AR. Este enfoque analítico no solo enriquece la comprensión de la AR y su conexión con la ECV, sino que resalta la utilidad del ACP como herramienta en la investigación epidemiológica y clínica, proporcionando vías claras para futuras investigaciones y potenciales intervenciones terapéuticas.

Entre las debilidades del presente estudio se encuentran el tamaño de la muestra, la naturaleza de corresponder a una serie de casos, con la falta de un grupo control, bien fuera con actividad alta de la enfermedad, o de referencia sin autoinmunidad, como también que solo se describen pacientes con actividad baja de la enfermedad, lo que no permite evaluar otras poblaciones. Asimismo, falta un análisis de estos resultados a la luz de biomarcadores del tipo de citoquinas asociadas tanto a la actividad de la AR como al riesgo de ECV.

## Conclusiones

Este estudio examinó la rigidez arterial en pacientes con AR con baja actividad de la enfermedad. Los resultados revelaron que, en general, no hubo diferencias significativas en la VOP en relación con los factores de riesgo cardiovascular tradicionales y no tradicionales, excepto en aquellos que recibían metotrexato como tratamiento, donde se observó una VOP significativamente menor. Por otro lado, se observó que el AIX era mayor en mujeres y en pacientes con antecedentes de autoinmunidad familiar. Además, se encontraron correlaciones débiles a moderadas entre las variables de rigidez arterial y los factores cardiovasculares tradicionales y propios de la AR. Aunque los valores de rigidez arterial fueron bajos y similares a los de población sin AR, estos hallazgos resaltan la importancia de evaluar la rigidez arterial en pacientes con AR y su relación con los factores de riesgo cardiovascular.

## Contribución de los autores

AR-V, PS-M, L-D G-C, P-KB-N y DE contribuyeron a la concepción y el diseño del estudio. J-AR-R y G-SR-V recopilaron y organizaron la base de datos clínica. AR-V y G-SR-V realizaron el análisis estadístico. DE realizó las mediciones cardiovasculares. P-KB-N y L-DG-C coordinaron y organizaron los análisis de laboratorio. AR-V, G-SR-V, PS-M, P-KB-N, J-AR-R, L-DG-C y DE redactaron el borrador original. AR-V, G-SR-V, J-AR-R y PS-M adaptaron el borrador original. Todos los autores contribuyeron a la revisión del manuscrito, leyeron y aprobaron esta versión.

## Consideraciones éticas

Este estudio se realizó siguiendo los principios de la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación con Seres Humanos del Hospital de San José, Bogotá, Colombia, Acta 0173-2019. Los pacientes/participantes dieron su consentimiento informado por escrito para participar.

## Financiación

Este trabajo fue financiado por el Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación (Minciencias) de Colombia bajo la beca 844- 2019 y la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud [FUCS] contrato 829-2019. Las otras entidades que fueron parte del proyecto fueron: Biomab IPS, Fundación Cardiovascular de Colombia-FCV, La Cardio-Fundación Cardioinfantil, código de proyecto 500784467051.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Agradecimientos

Los autores agradecen al doctor Elías-Quintero-Muñoz, por ser parte del equipo que recolectó algunos datos necesarios para la investigación, y a la doctora María Alejandra Martínez, por su participación inicial en el diseño del estudio. A su vez, se permiten agradecer el apoyo de Fabio Sierra-Matamoros y Luis Sáenz.

## Bibliografía

- [1] Vázquez-del Mercado M, Gomez-Bañuelos E, Chavarria-Avila E, Cardona-Muñoz E, Ramos-Becerra C, Alanis-Sanchez A, et al. Disease duration of rheumatoid arthritis is a predictor of vascular stiffness: A cross-sectional study in patients without known cardiovascular comorbidities: A STROBE-compliant article. *Medicine* 2017;96:e7862, <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000007862>.
- [2] Hollan I, Meroni PL, Ahearn JM, Cohen Tervaert JW, Curran S, Goodyear CS, et al. Cardiovascular disease in autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmun Rev* 2013;12:1004–15, <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2013.03.013>.
- [3] Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2016;388:2023–38, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30173-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30173-8).

- [4] England BR, Thiele GM, Anderson DR, Mikuls TR. Increased cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: Mechanisms and implications. *BMJ* 2018;361:k1036, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.k1036>.
- [5] Prete M, Racanelli V, Digiglio L, Vacca A, Dammacco F, Perosa F. Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis: An update. *Autoimmun Rev* 2011;11:123–31, <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2011.09.001>.
- [6] Amaya-Amaya J, Montoya-Sánchez L, Rojas-Villarraga A. Cardiovascular involvement in autoimmune diseases. *Biomed Res Int* 2014;2014:367359, <http://dx.doi.org/10.1155/2014/367359>.
- [7] Popescu D, Rezus E, Badescu MC, Dima N, Seritean Isac PN, Dragoi IT, et al. Cardiovascular risk assessment in rheumatoid arthritis: Accelerated atherosclerosis, new biomarkers, and the effects of biological therapy. *Life (Basel)* 2023;13:319.
- [8] Escárcega RO, Lipinski MJ, García-Carrasco M, Mendoza-Pinto C, Galvez-Romero JL, Cervera R. Inflammation and atherosclerosis: Cardiovascular evaluation in patients with autoimmune diseases. *Autoimmun Rev* 2018;17:703–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2018.01.021>.
- [9] Van den Hoek J, Boshuizen HC, Roorda LD, Tijhuis GJ, Nurmohamed MT, van den Bos GAM, et al. Mortality in patients with rheumatoid arthritis: A 15-year prospective cohort study. *Rheumatol Int* 2017;37:487–93, <http://dx.doi.org/10.1007/s00296-016-3638-5>.
- [10] Van den Hoek J, Roorda LD, Boshuizen HC, Tijhuis GJ, Dekker J, van den Bos GA, et al. Trend in and predictors for cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis over a period of 15 years: A prospective cohort study. *Clin Exp Rheumatol* 2016;34:813–9, <http://dx.doi.org/10.1007/s00296-016-3638-5>.
- [11] Raj R, Thomas S, Gorantla V. Accelerated atherosclerosis in rheumatoid arthritis: A systematic review. *F1000Res* 2022;11:466, <http://dx.doi.org/10.12688/f1000research.112921.1>.
- [12] Triantafyllidis K, Thiele LE, Cavagna L, Baraliakos X, Bertsias G, Schwarting A. Arterial stiffness as a surrogate marker of cardiovascular disease and atherosclerosis in patients with arthritis and connective tissue diseases: A literature review. *Diagnostics (Basel)* 2023;13:1870, <http://dx.doi.org/10.3390/diagnostics13111870>.
- [13] Forcada P, Melgarejo E, Echeverri D. Cuantificación de la rigidez arterial: de lo básico a lo clínico. *Rev Colomb Cardiol* 2015;22:69–71, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rcar.2015.05.001>.
- [14] Terentes-Prinzios D, Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Ioakeimidis N, Aznaouridis K, Baou K, et al. Cardiovascular risk factors accelerate progression of vascular aging in the general population: Results from the CRAVE study (cardiovascular risk factors affecting vascular age). *Hypertension* 2017;70:1057–64, <http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09633>.
- [15] Armentano RL, Bia D, Zocalo Y, Torrado J, Farro I, Farro F, et al. Uruguay eHealth initiative: Preliminary studies regarding an integrated approach to evaluate vascular age and preclinical atherosclerosis (CUIIDARTE project). *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc* 2011:842–5, <http://dx.doi.org/10.1109/IEMBS.2011.6090192>.
- [16] Abdulmajid B, Blanken AB, van Geel EH, Daams JG, Nurmohamed MT. *Clin Rheumatol* 2023;42:999–1011, <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-023-06505-y>.
- [17] Blanken AB, Raadsen R, Agca R, van Sijl AM, Smulders YM, Nurmohamed MT. Effect of anti-inflammatory therapy on vascular biomarkers for subclinical cardiovascular disease in rheumatoid arthritis patients. *Rheumatol Int* 2023;43:315–22, <http://dx.doi.org/10.1007/s00296-022-05226-w>.
- [18] Rodríguez-Vargas GS, Santos-Moreno P, Rubio-Rubio JA, Bautista-Niño PK, Echeverri D, Gutiérrez-Castañeda LD, et al. Vascular age, metabolic panel, cardiovascular risk and inflammation in patients with rheumatoid arthritis compared with patients with osteoarthritis. *Front Cardiovasc Med* 2022;9:894577, <http://dx.doi.org/10.3389/fcvm.2022.894577>.
- [19] 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* 2010;62:2569–81, <http://dx.doi.org/10.1002/art.27584>.
- [20] Janssen MF, Birnie E, Bonel GJ. Quantification of the level descriptors for the standard EQ-5D three-level system and a five-level version according to two methods. *Qual Life Res* 2008;17:463–73, <http://dx.doi.org/10.1007/s1136-008-9318-5>.
- [21] Bruce B, Fries JF. The Health Assessment Questionnaire (HAQ). *Clin Exp Rheumatol* 2005;23(5 Suppl 39):S14–8.
- [22] Pincus T, Bergman MJ, Yazici Y, Hines P, Raghupathi K, Maclean R. An index of only patient-reported outcome measures, routine assessment of patient index data 3 (RAPID3), in two abatacept clinical trials: Similar results to disease activity score (DAS28) and other RAPID indices that include physician-reported measures. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:345–9, <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kem364>.
- [23] Prevoo MLL, van't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LBA, van Riel PLCM. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38:44–8, <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780380107>.
- [24] 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* 2016;76:17–28, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209775>.
- [25] Lu Y, Kiechl SJ, Wang J, Xu Q, Kiechl S, Pechlaner R, et al. Global distributions of age- and sex-related arterial stiffness: Systematic review and meta-analysis of 167 studies with 509,743 participants. *EBioMedicine* 2023;92:104619.
- [26] Kim Kil. Risk stratification of cardiovascular disease according to age groups in new prevention guidelines: A review. *J Lipid Atheroscler* 2023;12:96–105, <http://dx.doi.org/10.12997/jla.2023.12.2.96>.

- [27] 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* 2017;76:17–28, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209775>.
- [28] Geraghty L, Figtree GA, Schutte AE, Patel S, Woodward M, Arnott C. Cardiovascular disease in women: From pathophysiology to novel and emerging risk factors. *Heart Lung Circ* 2021;30:9–17, <http://dx.doi.org/10.1016/j.hlc.2020.05.108>.
- [29] Adawi M, Gurovich B, Firas S, Watad A, Bragazzi NL, Amital H, et al. Gender differences in cardiovascular risk of patients with rheumatoid arthritis. *QJM* 2019;112:657–61, <http://dx.doi.org/10.1093/qjmed/hcz124>.
- [30] Targońska-Stepniak B, Biskup M, Biskup W, Majdan M. Gender differences in cardiovascular risk profile in rheumatoid arthritis patients with low disease activity. *Biomed Res Int* 2019;2019:3265847, <http://dx.doi.org/10.1155/2019/3265847>.
- [31] Hloch K, Doseděl M, Duintjer Tebbens J, Žaloudková L, Medková H, Vlček J, et al. Higher risk of cardiovascular diseases in rheumatoid arthritis patients without methotrexate treatment. *Front Pharmacol* 2021;12:703279, <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2021.703279>.
- [32] Sun KJ, Liu LL, Hu JH, Chen YY, Xu DY. Methotrexate can prevent cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: An updated meta-analysis. *Medicine* 2021;100:e24579, <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000024579>.
- [33] Sparks JA, Chen CY, Hiraki LT, Malspeis S, Costenbader KH, Karlson EW. Contributions of familial rheumatoid arthritis or lupus and environmental factors to risk of rheumatoid arthritis in women: A prospective cohort study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014;66:1438–46, <http://dx.doi.org/10.1002/acr.22366>.
- [34] Gutiérrez V, Peñaloza M, Ibarra A, Castillo JS, Badoui N, Alba LH, et al. Consumo habitual de café y riesgo de enfermedad cardiovascular: una evaluación crítica de la literatura. *Rev Colomb Cardiol* 2020;27:621–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rccar.2020.01.006>.
- [35] Torres-Collado L, Compañ-Gabucio LM, González-Palacios S, Notario-Barandiaran L, Oncina-Cánovas A, Vioque J, et al. Coffee consumption and all-cause, cardiovascular, and cancer mortality in an adult Mediterranean population. *Nutrients* 2021;13:1241, <http://dx.doi.org/10.3390/nu13041241>.
- [36] Wang S, Han Y, Zhao H, Han X, Yin Y, Wu J, et al. Association between coffee consumption, caffeine intake, and metabolic syndrome severity in patients with self-reported rheumatoid arthritis: National health and nutrition examination survey 2003-2018. *Nutrients* 2022;15:107, <http://dx.doi.org/10.3390/nu15010107>.