

Original

Riesgo cardiovascular en pacientes con artritis reumatoide en tratamiento con terapia biológica

Marco Franco¹, Virginia Ruiz-Esquide², Sonia Cabrera-Villalba^{1,3}

¹Instituto de Previsión Social, Hospital Central, Servicio de Reumatología. Asunción, Paraguay.

²Universitat de Barcelona, Servicio de Reumatología, Hospital Clínic de Barcelona. Barcelona, España.

³Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Médicas, Hospital de Clínicas, Departamento de Reumatología. San Lorenzo, Paraguay.

RESUMEN

Fecha de envío

28/05/2025

Fecha de aprobación

30/05/2025

Palabras clave

riesgo cardiovascular,
Artritis Reumatoide,
terapia biológica,
Framingham, SCORE,
mSCORE.

Introducción: Los pacientes con Artritis Reumatoide (AR) presentan una mayor mortalidad respecto a la población general, esencialmente a causa de enfermedades cardiovasculares que representan más del 50% de las muertes prematuras en este grupo poblacional. El objetivo del trabajo consistió en determinar el riesgo cardiovascular (CV) de pacientes con AR en tratamiento con terapia biológica.

Metodología: estudio observacional, prospectivo, analítico, de corte transversal. Se incluyeron pacientes >18 años de edad, que cumplieran los criterios de la *American Rheumatism Association* (ARA) y *American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism* (ACR/EULAR) 2010 para AR, en tratamiento biológico regular. Se excluyeron pacientes con déficit de comprensión, deficiencia visual o auditiva, pacientes con amputación unilateral o bilateral de miembros inferiores, o con dificultad para la marcha, y pacientes con otra enfermedad autoinmune sistémica. Se exploraron variables demográficas, clínicas y de laboratorio. El riesgo CV fue calculado por las puntuaciones de Framingham, *Systematic COronary Risk Evaluation* (SCORE) y SCORE modificado ([mSCORE] *modified* SCORE).

Resultados: Se incluyeron 102 pacientes, de los cuales 92 eran de sexo femenino, edad promedio de 48,46 ±11,21 años, con una duración de la enfermedad de 12,52 ±8,59; el 47,36% eran doble seropositivos, con una media de nivel de actividad de la enfermedad por *Disease Activity Score* (DAS) de 28 articulaciones (DAS28 por eritrosedimentación de 3,08 ±1,2. El factor de riesgo cardiovascular mas frecuente fue la dislipidemia y el 68,31% tenían un nivel de actividad física recomendable. El riesgo CV de nuestros pacientes resultó ser bajo. Un 9% y 11% de los pacientes por la puntuación de Framingham por lípidos e índice de masa corporal respectivamente, presentaron un alto riesgo CV. 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.

Conclusiones: el riesgo CV de los pacientes con AR, en tratamiento biológico fue bajo.

Autor para

correspondencia

Correo electrónico:
scabrera@fcmuna.edu.py
(S. Cabrera-Villalba)

Cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis treated with biological therapy

ABSTRACT

Introduction: Rheumatoid arthritis (RA) has an excess mortality rate compared to the general population, primarily due to cardiovascular disease, which accounts for more than 50% of premature deaths in this population. The objective of this study was to determine the

Editor Responsable: Zoilo Morel¹

Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Médicas, Reumatología Pediátrica. San Lorenzo, Paraguay.

Universidad Católica Nuestra Señora de la Asunción, Instituto de Previsión Social, Hospital Central, Reumatología Pediátrica. Asunción, Paraguay.



Este es un artículo publicado en acceso abierto bajo una licencia Creative Commons

Keywords

cardiovascular risk,
rheumatoid arthritis,
biologic therapy,
Framingham, SCORE,
mSCORE.

Corresponding author

Email:
scabrera@fcmuna.edu.py
(S. Cabrera-Villalba)

cardiovascular (CV) risk of RA patients receiving biologic therapy.

Methodology: This is an observational, prospective, analytical, cross-sectional study. Patients > 18 years of age who met the American Rheumatism Association (ARA) and American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism (ACR/EULAR) 2010 criteria for RA and were receiving regular biologic therapy were included. Patients with comprehension deficits, visual or hearing impairments, patients with unilateral or bilateral lower limb amputations, or with walking difficulties, and patients with other systemic autoimmune diseases were excluded. Demographic, clinical, and laboratory variables were explored. CV risk was calculated by the Framingham scores, Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) and modified SCORE (mSCORE).

Results: A total of 102 patients were included, of whom 92 were female, with a mean age of 48.46 ± 11.21 years, and a disease duration of 12.52 ± 8.59 years. Forty-seven-point three six percent were double seropositive, with a mean disease activity level of 3.08 ± 1.2 using the 28-joint count Disease Activity Score (DAS28) and erythrocyte sedimentation rate. The most frequent cardiovascular risk factor was dyslipidemia, and 68.31% had a recommended level of physical activity. The CV risk of our patients was low. Nine and 11% of patients were at high CV risk based on the Framingham lipid score and body mass index, respectively. The SCORE yielded high and very high-risk figures in 3% and 1%, and applying the risk factor of 1.5 for the mSCORE to patients, these figures were doubled to 6% and 2%, respectively.

Conclusions: The CV risk of RA patients receiving biologic therapy was low.

INTRODUCCIÓN

Los pacientes con Artritis Reumatoide (AR) presentan un riesgo de mortalidad mayor 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 poblacional⁶.

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 tradicionales⁹⁻¹¹. La cardiopatía isquémica es la principal causa de muerte por ECV¹².

El riesgo CV es la probabilidad de sufrir una ECV en un plazo de tiempo determinado, generalmente calculado en 5 o 10 años¹³, 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, 4) la hipertensión arterial ([HTA] valor de la presión arterial sistólica y el uso de medicamentos antihipertensi-

vos), 5) el tabaquismo y 6) la diabetes mellitus (DM) y son utilizados por las puntuaciones de clasificación de riesgo CV clásicos¹⁴⁻¹⁶. Los nuevos factores de riesgo corresponden a: 1) antecedentes familiares de ECV en familiares de primer grado, 2) proteína C reactiva de alta sensibilidad, 3) puntaje de calcio en la arteria coronaria y 4) el índice tobillo-brazo¹⁷.

La guía 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^{®14}. Las guías europeas desde el 2003 recomiendan el uso del SCORE en la práctica clínica¹⁸⁻²⁰. La *European League Against Rheumatism* (EULAR) aconseja el uso del SCORE, debiéndose adaptar a los pacientes con AR mediante la introducción de un factor de multiplicación de 1.5 a lo que llamamos SCORE modificado ([mSCORE], *modified SCORE*)^{21,22}.

La puntuación de Framingham 2008¹⁶ es un algoritmo de factores de riesgo multivariable específico de sexo en el cual se puede determinar el riesgo general e individual de ECV 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 CV²³.

El SCORE se basa en la determinación de los fac-

tores 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 (ejemplo, infarto agudo de miocardio [IAM], accidente cerebrovascular [ACV])¹⁸.

La AR por sí misma implica un mayor riesgo CV, en 2 grandes metaanálisis por Aviña Zubieta et al., donde se analizaron en conjunto >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), siendo la principal causa del aumento de mortalidad debido a la cardiopatía isquémica y el ACV; y un 48% más de riesgo de ECV comparados con la población general²⁴. Aunque la proporción de muerte por causas CV en los pacientes con AR no es muy superior a la población general, los pacientes con AR mueren a una edad más temprana²⁵. Los pacientes con AR presentan un riesgo CV aumentado, fundamentalmente aquellos con factor reumatoide (FR) positivo²⁶, anticuerpos anti-Péptido Citrulinado Cíclico ([anti-CCP] *anti-Cyclic Citrullinated Peptide*) positivo²⁷ y edad de diagnóstico ≥50 años de edad⁸. Inclusive en pacientes FR positivos sin AR definida, con poliartritis inflamatoria temprana, se ha observado un exceso de mortalidad²⁸.

Actualmente no contamos con estudios de riesgo CV en pacientes paraguayos con AR en tratamiento con terapia biológica, además existen escasos datos epidemiológicos sobre esta entidad, pero se ha reportado una frecuencia de 0,02²⁹.

El objetivo del presente trabajo consiste en determinar el riesgo CV de pacientes con AR en terapia biológica en una cohorte de pacientes paraguayos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional, prospectivo, analítico, de corte transversal. Población estudiada: pacientes con diagnóstico de AR según los criterios de clasificación American Rheumatism Association (ARA) 1987 (hasta 2010)³⁰ y *American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism* (ACR/EULAR) 2010 (desde 2011)³¹, de ambos sexos, mayores de edad, en tratamiento con Fármacos Modificadores de la Enfermedad biológicos (FAMEb) del Servicio de Reumatología, del Hospital Central del IPS, durante el periodo de marzo de 2018 a setiembre de 2019. Se excluyeron a pacientes con déficit de comprensión, deficiencia visual o auditiva que limite la evaluación, pacientes con amputación unilateral o bilateral de miembros inferiores,

o con dificultad para la marcha (utilización de muletas o silla de ruedas), superposición con otra enfermedad autoinmune sistémica, pacientes que no deseen participar del estudio. Se recolectaron datos demográficos: edad, sexo, procedencia, estrato social, educación, profesión, empleo u ocupación, estado civil; clínicos: duración de la enfermedad, retraso diagnóstico, manifestaciones extraarticulares, tratamiento utilizado, comorbilidades, riesgo cardiovascular por escalas de Framingham¹⁶, SCORE¹⁸ y mSCORE²², escala visual analógica del dolor, valoración global del paciente y del médico de la actividad de la enfermedad, actividad de la enfermedad por escalas de *Disease Activity Score* (DAS) de 28 articulaciones (DAS28) y *Simplified Disease Activity Index/Clinical Disease Activity Index* (SDAI/CDAI)³², incluyendo el examen físico con datos de peso, altura, índice de masa corporal, número de articulaciones dolorosas, número de articulaciones tumefactas; de laboratorio: datos de perfil lipídico, ácido úrico, glicemia, hemoglobina glicosilada (HbA1c), proteína C reactiva, eritrosedimentación, FR, anti-CCP. La puntuación de Framingham clasifica a los pacientes arbitrariamente en bajo riesgo <10%, riesgo intermedio entre 10 y 19% y alto riesgo ≥20%, convirtiendo el riesgo en porcentajes³³. El SCORE estratifica a los pacientes en bajo riesgo <1%, riesgo moderado ≥1% - <5%, alto riesgo ≥5% - <10% y muy alto riesgo ≥10%¹⁹. Para el mSCORE aplicamos el factor multiplicador de 1.5.

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^{34,35}, se precisaron 98 pacientes para el estudio. Previendo un 10% de pérdida de información la muestra queda en 109 pacientes muestra¹⁴.

Se aplicaron estadísticas descriptivas. En el análisis de asociación estadística, 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 Estadísticas®.

El estudio cumple con las normas de Helsinki, el estudio fue avalado por los Comités de ética de la Universidad Nacional de Asunción (UNA) y del IPS, cumpliéndose todos los principios de la ética.

RESULTADOS

Se incluyeron 102 pacientes. Las principales características clínicas y epidemiológicas de la población se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1 Características clínico epidemiológicas de la población analizada. n: 102.

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.

Veintiún (20,58%) pacientes presentaban manifestaciones extraarticulares de la AR, siendo la más frecuente la presencia de nódulos reumatoides subcutáneos (n= 7), seguido por queratoconjuntivitis seca (n= 6), enfermedad de Sjögren (n= 5), fibrosis pulmonar (n= 2), neuropatía (n= 1).

La mayoría de los pacientes eran de clase media (n= 47), por la escala de Graffar, con una relación estable (n= 63), procedentes de zonas urbanas (n= 69), que ejercían como amas de casa (n= 19), con 13,77 $\pm$ 4,62 años de escolaridad.

Los pacientes estaban utilizando 3 de 4 tipos de FAMEb disponibles, 2 anti-Factor de Necrosis Tumoral α [(anti-TNF) *anti-Tumour Necrosis Factor* α] (adalimumab o etanercept), un anti-Interleucina-6R (tocilizumab), un anti-CD20 (rituximab). La terapia biológica más utilizada fue tocilizumab (n= 45), seguido por el etanercept (n= 36), y adalimumab (n= 21). El Fármaco modificador de la enfermedad no biológico concomitante más frecuentemente prescrito fue el metotrexato (n= 52), con una dosis media de 16,49 $\pm$ 4,49 miligramos (mg) (mínima 7,5 mg, máxima 25 mg) de administración oral en un 90,38%, seguido por leflunomida a una dosis de 20mg/día (n=34), hidroxiclороquina (n=16; 3 pacientes recibían dosis de 400mg/día y 13 dosis de 200mg/día), y sulfasalazina (n= 4). Treinta y cinco (34,31%) pacientes se encontraban tomando dosis fijas de glucocorticoides, a una dosis media de 6,85 mg (mínima 2,5 mg; máxima 20 mg) de prednisona o equivalente, siendo en su mayoría (97,14%) prednisona.

La Tabla 2 sintetiza la presencia de los factores de riesgo clásicos: sexo masculino, HTA, DM, dislipidemia y tabaquismo.

Tabla 2 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.

El 65,38% (34/52) de los pacientes con HTA tenían prescritos antihipertensivos, siendo los más utilizados los antagonistas de los receptores de angiotensina II (n= 20). La cifra media (valor mínimo/máximo) de la presión arterial sistólica 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.

Seis pacientes (5,88%) resultaron ser diabéticos (media de glucemia DE 165,60 $\pm$ 133,65 mg/dL), 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 insulínico. No se pudieron obtener datos suficientes para el análisis de hemoglobina glicosilada. 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 a los tabaquistas y extabaquistas como una misma categoría.

Veintitrés pacientes refirieron contar con familiares de primer grado con una complicación cardiovascular, siendo 11 casos con IAM, de los cuales 4 fueron prematuros. Los demás familiares de pacientes tenían historia de síndrome coronario agudo/angor sin IAM constatado, con 6 casos prematuros. Catorce pacientes tenían antecedentes familiares de ACV.

Entre otras comorbilidades, 14 pacientes (13,72%) tenían hipotiroidismo, casi la mitad (48/102) padecían de algún grado de artrosis, y 14 pacientes tenían 1 o 2 prótesis articulares (9 prótesis de cadera y 8 prótesis de rodilla). La media de circunferencia abdominal fue de 91,75 $\pm$ 12,59 cm. En varones la media fue de 100,00 $\pm$ 11,59 cm y en mujeres 90,83 $\pm$ 12,42 cm. El 22,54% de los pacientes eran obesos, y 10 pacientes poseían historia familiar de enfermedad coronaria prematura.

La actividad de la enfermedad de los pacientes se describe en las Tablas 3 y 4, teniendo en cuenta examen el DAS28 y SDAI/CDAI respectivamente.

Tabla 3 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 4 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

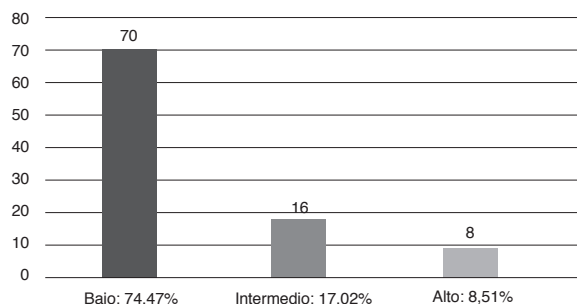


Figura 1 Riesgo cardiovascular por puntuación Framingham 2008 Usando el perfil lipídico.

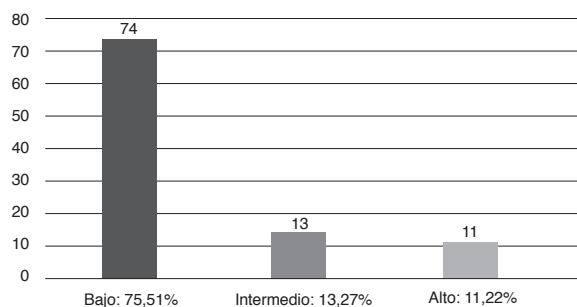


Figura 2 Riesgo cardiovascular por puntuación de Framingham 2008 Usando el índice de masa corporal.

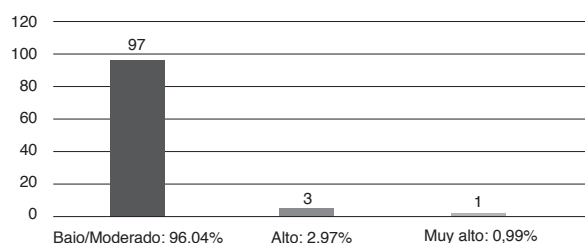


Figura 3 Riesgo cardiovascular por puntuación de SCORE. Basado en la tabla de alto riesgo.

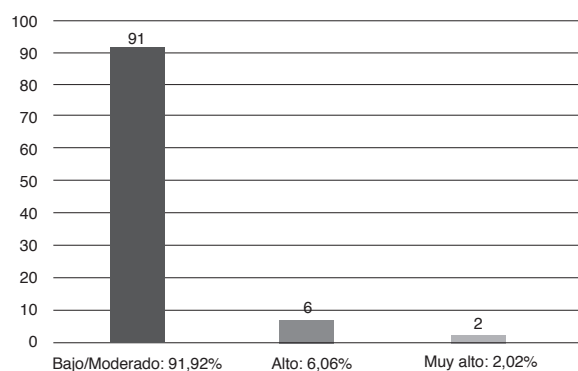


Figura 4 Riesgo cardiovascular por puntuación de mSCORE. Basado en la tabla de alto riesgo.

El 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.

El factor de riesgo promedio 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 $1,46 \pm 2,22$.

DISCUSIÓN

Con este estudio apuntamos a demostrar el riesgo CV de los pacientes paraguayos con AR. La población estudiada era de pacientes con AR ya establecida, con casi la mitad superando los 10 años de evolución. En esta cohorte de pacientes, cerca del 85% tenían anticuerpos anti-CCP positivos y casi la mitad de los mismos eran anti-CCP y FR positivos. 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 FAME no biológico más utilizado. La mayoría de los pacientes incluidos en el estudio estaban en remisión o en baja actividad, cumpliendo así el objetivo del tratamiento.

Varios estudios describen la presencia de factores de riesgo CV en los pacientes con AR. Crowson et al., en un estudio de desenlace CV 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 en comparación con las mujeres ($p = <0,001$)³⁶. En 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(37). An et al.³⁹,

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 lípidos³⁸. González et al., documentaron 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. Los datos presentados muestran la heterogeneidad de la presencia de los factores de riesgo CV tradicionales en la AR, siendo un tema de debate.

A nivel regional, en una cohorte brasilera con un número similar de pacientes ($n=100$), se reportaron cifras proporcionalmente similares de los factores de riesgo a lo hallado por nuestro estudio, con unos porcentajes de HTA en 48%, dislipidemia 69%, diabetes 8%, y tabaquismo 18%³⁵.

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 resultó 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 AR⁴⁹. En Argentina, un estudio multicéntrico de 409 pacientes informó un alto riesgo por la puntuación de Framingham por lípidos de 7% y por mSCORE de 20%, porcentajes parcialmente similares a nuestra población⁴⁰. 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%, respectivamente⁴¹. 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 CV en niveles de riesgo bajo e intermedio y, sobre todo, sobreestima a niveles de riesgo más altos⁴². El QRISK2 es algoritmo para la determinación de riesgo CV, que

incluye a la AR como un factor de riesgo, este tiende a sobreestimar el riesgo⁴². 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 modificado⁴³. 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 general⁴⁴. Para agregar, las puntuaciones tradicionales pueden no estimar correctamente el riesgo en las mujeres, que constituyen la mayoría de los pacientes con AR⁴⁵.

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^{21,22}. Tureson 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)⁴⁶. Radovits et al., en una cohorte de inicio de 1049 pacientes con AR, encontraron que el exceso de mortalidad surgió después de 10 años de duración de la enfermedad, con la ECV como la causa más común de muerte⁴⁷.

Consideramos la utilización de terapia biológica, así como la presencia de marcadores serológicos de la enfermedad como los puntos fuertes 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. Sin embargo, las limitaciones consisten 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 3:1⁴⁸, y considerando que el riesgo CV es mayor en varones.

En conclusión, el riesgo cardiovascular de los pacientes con AR en tratamiento con terapia biológica fue bajo, con solo un pequeño porcentaje de pacientes que presentan alto riesgo cardiovascular según las puntuaciones de Framingham y SCORE, en un grupo 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.

Identificar a los pacientes con alto riesgo cardiovascular y sus factores de riesgo es de suma importancia para el seguimiento integral del paciente.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

CONTRIBUCIÓN DE AUTORES

MF: desarrolló el diseño del estudio, realizó la recolección y análisis de datos, redactó el manuscrito.

VRE: desarrolló el diseño del estudio, corrigió el manuscrito

SC: desarrolló el diseño del estudio, corrigió el manuscrito.

FINANCIACIÓN

No se recibió financiación en la elaboración de este estudio.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a Conacyt, Universidad Nacional de Asunción y Universidad de Barcelona por el apoyo a la investigación, y a los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- 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* [Internet]. enero de 2013 [citado 20 de junio de 2025];80(1):29-33. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1297319X12000267>
- 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.
- 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* [Internet]. octubre de 2017 [citado 20 de junio de 2025];69(10):1535-45. Disponible en: <https://acrjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/acr.23156>
- Sanghavi N, Ingrassia JP, Korem S, Ash J, Pan S, Wasserman A. Cardiovascular Manifestations in Rheumatoid Arthritis. *Cardiol Rev* [Internet]. marzo de 2024 [citado 20 de junio de 2025];32(2):146-52. Disponible en: <https://journals.lww.com/10.1097/CRD.0000000000000486>
- 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* [Internet]. 1 de marzo de 2008 [citado 8 de agosto de 2017];47(3):239-48. Disponible en: <https://academic.oup.com/rheumatology/article/47/3/239/1774371/Rheumatoid-arthritis-cardiovascular-disease-and>

- Aviña-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M, Etmann M, Esdaile JM, Lacaille D. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: A meta-analysis of observational studies. *Arthritis Care Res* [Internet]. 15 de diciembre de 2008 [citado 30 de agosto de 2017];59(12):1690-7. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.24092/abstract>
- Gualtierotti R, Ughi N, Marfia G, Ingegnoli F. Practical Management of Cardiovascular Comorbidities in Rheumatoid Arthritis. *Rheumatol Ther* [Internet]. diciembre de 2017 [citado 20 de junio de 2025];4(2):293-308. Disponible en: <https://link.springer.com/10.1007/s40744-017-0068-0>
- Kremers HM, Crowson CS, Thorneau 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* [Internet]. agosto de 2008 [citado 31 de agosto de 2017];58(8):2268-74. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/art.23650>
- Lauper K, Gabay C. Cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis. *Semin Immunopathol* [Internet]. junio de 2017 [citado 20 de junio de 2025];39(4):447-59. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s00281-017-0632-2>
- 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* [Internet]. marzo de 2016 [citado 16 de agosto de 2017];50(6):362-7. Disponible en: <http://bjsm.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bjsports-2015-095793>
- Manning VL, Hurley MV, Scott DL, Bearn 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* [Internet]. diciembre de 2012 [citado 20 de junio de 2025];18(8):399-404. Disponible en: <http://journals.lww.com/00124743-201212000-00004>
- Joseph P, Leong D, McKee M, Anand SS, Schwalb JD, Teo K, et al. Reducing the Global Burden of Cardiovascular Disease, Part 1: The Epidemiology and Risk Factors. *Circ Res* [Internet]. septiembre de 2017 [citado 20 de junio de 2025];121(6):677-94. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCRESAHA.117.308903>
- Alegria Ezquerro E, Alegria Barrero A, Alegria Barrero E. Estratificación del riesgo cardiovascular: importancia y aplicaciones. *Rev Esp Cardiol Supl* [Internet]. enero de 2012 [citado 20 de junio de 2025];12:8-11. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1131358712700390>
- Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* [Internet]. 10 de septiembre de 2019 [citado 20 de junio de 2025];140(11). Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000678>
- 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* [Internet]. octubre de 2015 [citado 20 de junio de 2025];66(15):1643-53. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109715049761>
- 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* [Internet]. 12 de febrero de 2008 [citado 20 de junio de 2025];117(6):743-53. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.699579>
- Goff DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Gibbons R, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* [Internet]. 24 de junio de 2014 [citado 20 de junio de 2025];129(25_suppl_2). Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.cir.0000437741.48606.98>
- 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.
- 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* [Internet]. 1 de agosto de 2016 [citado 20 de junio de 2025];37(29):2315-81. Disponible en: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehw106>

20. Aktas MK. Global Risk Scores and Exercise Testing for Predicting All-Cause Mortality in a Preventive Medicine Program. *JAMA* [Internet]. 22 de septiembre de 2004 [citado 20 de junio de 2025];292(12):1462. Disponible en: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.292.12.1462>
21. 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* [Internet]. 1 de febrero de 2010 [citado 30 de agosto de 2017];69(2):325-31. Disponible en: <http://ard.bmj.com/content/69/2/325>
22. 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* [Internet]. enero de 2017 [citado 11 de agosto de 2017];76(1):17-28. Disponible en: <http://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/annrheumdis-2016-209775>
23. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, Smith S, Fuster V. Assessment of Cardiovascular Risk by Use of Multiple-Risk-Factor Assessment Equations: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation* [Internet]. 28 de septiembre de 1999 [citado 20 de junio de 2025];100(13):1481-92. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.CIR.100.13.1481>
24. 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* [Internet]. septiembre de 2012 [citado 20 de junio de 2025];71(9):1524-9. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0003496724187031>
25. Sokka T, Abelson B, Pincus T. Mortality in rheumatoid arthritis: 2008 update. *Clin Exp Rheumatol*. 2008;26(5 Suppl 51):S35-61.
26. 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* [Internet]. abril de 2008 [citado 30 de agosto de 2017];58(4):985-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2675010/>
27. Ramírez Huaranga MA, Minguez Sánchez MD, Zarca Díaz De La Espina MÁ, Espinosa Prados PJ, Romero Aguilera G. ¿Qué papel juega la actividad de la enfermedad en el riesgo cardiovascular de la artritis reumatoide? *Reumatol Clínica* [Internet]. noviembre de 2018 [citado 20 de junio de 2025];14(6):339-45. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1699258X17300839>
28. 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* [Internet]. agosto de 2002 [citado 4 de septiembre de 2017];46(8):2010-9. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/art.10419>
29. 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* [Internet]. 2017 [citado 23 de agosto de 2017];2(2):62-6. Disponible en: <http://www.revista.spr.org.py/index.php/spr/article/view/38>
30. 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* [Internet]. 1 de marzo de 1988 [citado 4 de enero de 2017];31(3):315-24. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.1780310302/abstract>
31. 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. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 1 de septiembre de 2010 [citado 16 de agosto de 2017];69(9):1580-8. Disponible en: <http://ard.bmj.com/cgi/doi/10.1136/ard.2010.138461>
32. 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* [Internet]. 2005 [citado 21 de agosto de 2017];23(5):S100. Disponible en: <http://www.clinexprheumatol.org/article.asp?a=2694..>
33. Bosomworth NJ. Practical use of the Framingham risk score in primary prevention: Canadian perspective. *Can Fam Physician Med Fam Can*. abril de 2011;57(4):417-23.
34. 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* [Internet]. 1 de abril de 2014 [citado 29 de agosto de 2017];73(4):722-7. Disponible en: <http://ard.bmj.com/content/73/4/722>
35. 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* [Internet]. marzo de 2016 [citado 28 de agosto de 2017];56(2):138-44. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2255502115001054>
36. Crowson CS, Rollefstad S, Ikeda 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* [Internet]. enero de 2018 [citado 20 de junio de 2025];77(1):48-54. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0003496724010276>
37. Jafri K, Bartels CM, Shin D, Gelfand JM, Ogdie A. Incidence and Management of Cardiovascular Risk Factors in Psoriatic Arthritis and Rheumatoid Arthritis: A Population-Based Study. *Arthritis Care Res* [Internet]. enero de 2017 [citado 20 de junio de 2025];69(1):51-7. Disponible en: <https://acrjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/acr.23094>
38. 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* [Internet]. noviembre de 2016 [citado 20 de junio de 2025];43(11):1989-96. Disponible en: <http://www.jrheum.org/lookup/doi/10.3899/jrheum.160110>
39. Gonzalez A, Kremers HM, 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* [Internet]. enero de 2008 [citado 20 de junio de 2025];67(1):64-9. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0003496724219440>
40. Haye Salinas MJ, Bertoli AM, Lema L, Saucedo C, Rosa J, Quintana R, et al. [Prevalence of dyslipidemia and elevated cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis]. *Medicina (Mex)*. 2013;73(1):26-30.
41. Salaffi F, Carotti M, Di Carlo M, Tardella M, Lato V, Becciolini A, et al. The Expanded Risk Score in Rheumatoid Arthritis (ERS-RA): 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 20 de junio de 2025]; Disponible en: <https://smw.ch/index.php/smw/article/view/2510>
42. Arts EEA, Poppa 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* [Internet]. abril de 2015 [citado 20 de junio de 2025];74(4):668-74. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S000349672408227X>
43. 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* [Internet]. mayo de 2015 [citado 27 de agosto de 2017];67(8):1995-2003. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/art.39195>
44. Crowson CS, Gabriel SE, Semb AG, Van Riel PLCM, Karpouzias 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. *Rheumatology* [Internet]. 1 de julio de 2017 [citado 20 de junio de 2025];56(7):1102-10. Disponible en: <https://academic.oup.com/rheumatology/article/56/7/1102/3063745>
45. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, Bezanson JL, Dolor RJ, Lloyd-Jones DM, et al. Effectiveness-Based Guidelines for the Prevention of Cardiovascular Disease in Women—2011 Update: A Guideline From the American Heart Association. *Circulation* [Internet]. 22 de marzo de 2011 [citado 20 de junio de 2025];123(11):1243-62. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0b013e31820faaf8>
46. 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* [Internet]. enero de 2007 [citado 20 de junio de 2025];66(1):70-5. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0003496724199220>
47. 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* [Internet]. marzo de 2010 [citado 20 de junio de 2025];62(3):362-70. Disponible en: <https://acrjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/acr.20105>
48. Di Matteo A, Bathon JM, Emery P. Rheumatoid arthritis. *The Lancet* [Internet]. noviembre de 2023 [citado 20 de junio de 2025];402(10416):2019-33. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673623015258>