



Tesis doctoral

Evaluación del riesgo cardiovascular en pacientes con artritis reumatoide

Autor: Alfonso Corrales Martínez

Directores:

Miguel Ángel González-Gay

Javier Llorca

José Antonio Parra

Universidad de Cantabria

Facultad de Medicina, Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas

Santander, 2015



Miguel Ángel González-Gay Mantecón, Jefe de Sección de Reumatología del Hospital universitario Marqués de Valdecilla y Profesor Asociado de Ciencias de la Salud de la universidad de Cantabria, Javier Llorca Díaz, Catedrático de Medicina Preventiva y Salud Pública de la universidad de Cantabria, y José Antonio Parra Blanco, Facultativo Especialista de Área de Radiodiagnóstico del Hospital universitario Marqués de Valdecilla y Profesor Asociado de Radiología del Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas de la universidad de Cantabria,

CERTIFICAN:

*Que el trabajo titulado **Evaluación del riesgo cardiovascular en pacientes con artritis reumatoide** que presenta D. Alfonso Corrales Martínez para optar al grado de Doctor ha sido realizado bajo nuestra dirección y reúne las características de originalidad y rigor científico requeridas.*

Y para que conste y surta los efectos oportunos, expiden el presente certificado en Santander, a 1 de septiembre de dos mil quince.

AGRADECIMIENTOS

Quiero mostrar mi agradecimiento:

A los directores de esta tesis, por el esfuerzo que le han dedicado, por su espíritu crítico, rigor científico, apoyo constante y confianza depositada en mí.

A mi “maestro” Carlos González-Juanatey, y al profesor Patrick Dessein por su apoyo y colaboración imprescindibles e incondicionales.

A todos aquellos compañeros, que de una forma directa o indirecta han aportado su “granito de arena” para la elaboración de la presente tesis, sobre todo del Servicio de Reumatología del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla y del Grupo de Investigación de Epidemiología genética y arterioesclerosis en enfermedades inflamatorias sistémicas del IDIVAL (Instituto de Investigación Sanitaria Valdecilla).

Le dedico la presente tesis a mi mujer, a mis hijos y a mis padres, por su comprensión y su apoyo incondicional.

Contenido

1. INTRODUCCIÓN	11
1.1. MÉTODOS DE CÁLCULO DEL RIESGO CARDIOVASCULAR EN LA POBLACIÓN GENERAL	13
1.2. CÁLCULO DEL RIESGO CARDIOVASCULAR EN LA POBLACIÓN GENERAL (SCORE)	14
1.3. CÁLCULO DEL RIESGO CARDIOVASCULAR EN ARTRITIS REUMATOIDE (SCORE _{EULAR})	15
1.4. ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR EN LA POBLACIÓN GENERAL Y EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE	16
1.5. TÉCNICAS DE IMAGEN COMO MARCADORES DE ATHEROSCLEROSIS SUBCLÍNICA. ULTRASONOGRAFÍA CAROTÍDEA	18
1.6. TÉCNICAS DE IMAGEN PARA DETERMINAR ATHEROSCLEROSIS SUBCLÍNICA. TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA MULTIDETECTOR (TCMD) CORONARIA	20
2. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	21
Justificación.....	23
Hipótesis.....	23
Objetivos.....	23
3. MATERIAL Y MÉTODOS	25
3.1. Pacientes.....	27
3.2. Evaluación del riesgo cardiovascular mediante el Índice SCORE y el SCORE _{EULAR}	31
3.3. Examen mediante US carotídea.....	31
3.3.1. Medición de CC-GIM	31
3.3.2. Detección de la placa de ateroma	32
3.4. Estudio mediante Tomografía Computarizada Multidetector Coronaria. Evaluación y análisis de los datos de imágenes de la TCMD.	33
3.5. Análisis estadístico	35
Artículo 1º (Corrales A 2014) y Artículo 2º (Corrales A 2013)	35
Artículo 1º (Corrales A 2014). General.....	35
Artículo 2º (Corrales A 2013). TCMD	35
Artículo 3º (Corrales A 2015). Mujeres con artritis reumatoide y SCORE = 0	35
4. RESULTADOS y DISCUSIÓN.....	37
4.1. Resultados Generales	39
4.2. <i>Artículo 1º</i> . Carotid ultrasound is useful for the cardiovascular risk stratification of patients with rheumatoid arthritis: results of a population-based study. Ann Rheum Dis. 2014; 73:722-7 (Corrales A 2014).....	43
4.2.1. Resultados.....	45
4.2.2. Discusión.....	52
4.2.3. Separata de Artículo 1º (Corrales A 2014)	55

4.3. <i>Artículo 2º</i> . Cardiovascular risk stratification in rheumatic diseases: carotid ultrasound is more sensitive than Coronary Artery Calcification Score to detect subclinical atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2013; 72:1764-70 (Corrales A 2013).....	65
4.3.1. Resultados.....	67
4.3.2. Discusión.....	77
4.3.3. Separata de Artículo 2º (Corrales A 2013).....	79
4.4. <i>Artículo 3º</i> . Carotid artery plaque in women with rheumatoid arthritis and low estimated cardiovascular disease risk: a cross-sectional study. Arthritis Res Ther. 2015; 17:55 (Corrales A 2015)	89
4.4.1. Resultados.....	91
Características Generales	91
Características registradas de los pacientes con y sin placa (Regresión Logística Univariante).....	92
Asociación independiente de las características de los pacientes y la presencia de placa carotídea.....	95
4.4.2. Discusión.....	99
4.4.3. Separata de Artículo 3º (Corrales A 2015).....	103
5. DISCUSION FINAL	115
6. CONCLUSIONES.....	125
7. BIBLIOGRAFÍA.....	129
ANEXO I. OTROS ARTÍCULOS RELACIONADOS CON ESTA TESIS EN LOS QUE HA PARTICIPADO EL DOCTORANDO	143
Artículos en relación con la estratificación del riesgo cardiovascular en la artritis reumatoide	143
Artículos en relación con la técnica de US carotídea en la artritis reumatoide	143
Artículos en relación con el estudio de factores genéticos y el riesgo cardiovascular en artritis reumatoide	143
Artículos en relación con el estudio de factores metabólicos del riesgo cardiovascular en artritis reumatoide.....	145
Artículos en relación con el estudio de factores vasculares del riesgo cardiovascular en artritis reumatoide	146

ABREVIATURAS

ACCF: American College of Cardiology Foundation
ACR: American College of Rheumatology
ACVA: Accidente cerebrovascular
AHA: American Heart Association
AINEs: Antiinflamatorios no esteroideos
AIT: Ataque isquémico transitorio
Anti-CCP: Anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado
CACS: Coronary Artery Calcification Score
CC-GIM: Grosor íntima-media de arteria carótida común
CDAI: Clinical disease activity index
C-GIM: Grosor íntima-media de arteria carótida
DAS28: Disease Activity Score de 28 articulaciones
DE: Desviación estándar
EAP: Enfermedad arterial periférica
EULAR: European League Against Rheumatism (Liga Europea contra el Reumatismo)
DMARDs: Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs
FDA: Food and Drug Administration (EEUU)
FR: Factor reumatoide
HDL-C: Colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad
IC: Intervalo de confianza
IQR: Rango intercuartílico
LDL-C: Colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad
NAD28: Recuento de 28 articulaciones dolorosas
NAT28: Recuento de 28 articulaciones inflamadas
ND: No datos
NIH: National Institutes of Health (EEUU)
OR: Odds ratio
PCR: Proteína C-reactiva
PCR-US: PCR ultrasensible
RF: Radiofrecuencia
RM: Resonancia magnética
RR: Riesgo relativo
SCORE: Systematic COronary Risk Evaluation
SCORE_{EULAR}: SCORE modificado por EULAR
SDAI: Simplified Disease Activity Index
TAD: Tensión arterial diastólica
TAS: Tensión arterial sistólica
TCMD: Tomografía computarizada multidetector
TFG: Tasa de filtrado glomerular
US: Ultrasonografía
US +: Hallazgos graves en US carótida
VPN: Valor predictivo negativo
VPP: Valor predictivo positivo
VSG: Velocidad de sedimentación globular

1. INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria crónica, que se asocia con un alto riesgo de eventos cardiovasculares ateroscleróticos, con una morbilidad y una mortalidad cardiovascular elevada (Aviña-Zubieta JA 2008), debido a un proceso de aterogénesis acelerada (González-Gay MA 2005). La artritis reumatoide presenta una tasa de eventos cardiovasculares similar a la diabetes mellitus tipo 2 (Peters MJ 2010, Lindhardsen J 2011).

Esta alta incidencia de eventos cardiovasculares en pacientes con artritis reumatoide no sólo se explica por la presencia de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales (Del Rincón ID 2001), sino que es el resultado de un efecto combinado de la influencia de estos factores clásicos, de factores no clásicos de riesgo cardiovascular, de factores genéticos y de la inflamación crónica (Dessein PH 2005, Sattar N 2003, Rodríguez-Rodríguez L 2011-1, Rodríguez-Rodríguez L 2011-2, Dessein PH 2007, Solomon DH 2012, Kerekes G 2012).

En este sentido, el estado proinflamatorio crónico tiene una importancia fundamental para potenciar el papel de los factores de riesgo cardiovascular clásicos (González-Gay MA 2005). Existe una fuerte evidencia de que los marcadores inflamatorios crónicos se asocian de forma independiente con la mortalidad y la morbilidad cardiovascular en la artritis reumatoide (González-Gay MA 2007, Goodson NJ 2005, Jacobsson LT 2001, Wållberg-Jonsson S 1999).

De acuerdo con esto, la evaluación integral y el tratamiento de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales y no tradicionales deben formar parte de la atención de rutina del paciente con artritis reumatoide (Dessein PH 2006).

La estratificación adecuada del riesgo cardiovascular es un tema de gran importancia en pacientes con artritis reumatoide, y aún está lejos de estar completamente establecida.

1.1. MÉTODOS DE CÁLCULO DEL RIESGO CARDIOVASCULAR EN LA POBLACIÓN GENERAL

En la práctica clínica, existen diferentes métodos para establecer el riesgo de enfermedad cardiovascular en la población general.

Está suficientemente demostrado que el antecedente de un evento cardiovascular previo, la presencia de ciertos factores de riesgo individuales mal controlados (hipercolesterolemia, hipertensión arterial) y el padecer diabetes mellitus ó insuficiencia renal crónica, suponen un importante riesgo de padecer un nuevo evento cardiovascular (Reiner Z 2011, Perk J 2012).

Para evaluar el riesgo cardiovascular en el resto de situaciones suelen utilizarse índices de estimación del riesgo cardiovascular, como son el SCORE utilizado en Europa (Systematic Coronary Risk Evaluation) y el FRS (Framingham Risk Score) utilizado en EE.UU.

Además, para demostrar la ateromatosis subclínica, se están utilizando técnicas de imagen accesibles como la ultrasonografía (US) carotídea, la Tomografía Computarizada Multidetector (TCMD); y otras técnicas como el índice tobillo-brazo (hallazgo tardío que supone una aterosclerosis avanzada) (Feringa HH 2006)

Otros métodos son menos accesibles o no factibles en práctica clínica diaria (resonancia magnética (RM), estudios de disfunción endotelial, estudios de rigidez arterial).

1.2. CÁLCULO DEL RIESGO CARDIOVASCULAR EN LA POBLACIÓN GENERAL (SCORE)

Existen diferentes índices para intentar estratificar el riesgo cardiovascular en la población general, como son el SCORE (Conroy RM 2003) utilizado en Europa y el Framingham Risk Score (FRS) (D'Agostino RB 2001, <http://cvdrisk.nhlbi.nih.gov/>) utilizado en EEUU.

El índice más utilizado en Europa es la ecuación SCORE. Expertos europeos realizaron el proyecto Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) tomando como referencia una base de datos del conjunto de 12 estudios de cohortes europeas, principalmente de la población general. SCORE es un sistema de estimación del riesgo cardiovascular, cuya finalidad es realizar un tratamiento preventivo de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica (Conroy RM 2003). El índice SCORE se calcula a partir de los siguientes factores de riesgo: edad, sexo, tabaquismo, presión arterial sistólica (TAS) y el colesterol total o índice aterogénico (colesterol total/ Colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDL-C) (<http://www.heartscore.org/Pages/welcome.aspx>). La edad avanzada es uno de los factores que más contribuye en el valor de SCORE en cada persona (Peters MJ 2010, Perk J 2012).

El SCORE realiza una estimación del riesgo de padecer un episodio cardiovascular mortal en los próximos 10 años, incluyendo infarto de miocardio, derrame cerebral u otra enfermedad arterial oclusiva y muerte súbita de origen cardíaco. El SCORE realiza una estimación del riesgo cardiovascular, pero tiene sus limitaciones en la práctica clínica (Conroy RM 2003).

El riesgo de evento cardiovascular de los pacientes se estratifica de acuerdo con los resultados derivados del índice SCORE en:

- Riesgo cardiovascular bajo: SCORE < 1%.
- Riesgo cardiovascular moderado: SCORE $\geq 1\%$ y < 5%.
- Riesgo cardiovascular alto: SCORE $\geq 5\%$ y < 10%.
- Riesgo cardiovascular muy alto: SCORE $\geq 10\%$.

Según las estimaciones de riesgo en Europa, se ha dividido a los países europeos en regiones de alto y bajo riesgo (Conroy RM 2003, Reiner Z 2011). España está incluida entre las regiones europeas de bajo riesgo cardiovascular.

1.3. CÁLCULO DEL RIESGO CARDIOVASCULAR EN ARTRITIS REUMATOIDE (SCORE_{EULAR})

La estratificación adecuada del riesgo cardiovascular es un tema de gran importancia en los pacientes con artritis reumatoide.

El SCORE es una herramienta que evalúa el riesgo cardiovascular en la población general a partir de factores de riesgo cardiovascular clásicos. La edad avanzada es un factor que contribuye sustancialmente en el valor de SCORE en la población general (Peters MJ 2010, Perk J 2012), mientras que en la artritis reumatoide son las características de la enfermedad, en lugar de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales, las que están más fuertemente asociadas con la aterosclerosis, especialmente en pacientes jóvenes (del Rincon I 2005). Por todo ello, el SCORE puede no predecir totalmente el desarrollo de futuros eventos cardiovasculares en muchos pacientes con artritis reumatoide, ya que no tiene en cuenta la inflamación para su cuantificación.

Para intentar evitar la infraestimación del riesgo cardiovascular del SCORE en pacientes con artritis reumatoide, un grupo de trabajo de la European League Against Rheumatism (EULAR) ha propuesto adaptar la estimación del riesgo cardiovascular calculado en los pacientes con artritis reumatoide de acuerdo con el índice SCORE (SCORE_{EULAR}) mediante la aplicación de un factor multiplicador de 1,5 en aquellos pacientes con dos de los tres criterios siguientes: duración de la enfermedad > 10 años, positividad de factor reumatoide (FR) y/o de anticuerpos anti-péptido cítrico citrulinado (anti-CCP) y la presencia de ciertas manifestaciones extra-articulares (Peters MJ 2010).

1.4. ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR EN LA POBLACIÓN GENERAL Y EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE

La estratificación de la población general según el riesgo de eventos cardiovasculares es importante, no sólo para conocer el riesgo en sí mismo, sino también porque se están estableciendo las pautas de actuación y sus objetivos en cada nivel de riesgo (estilo de vida, tratamiento con estatinas, antihipertensivos...) (Reiner Z 2011, Perk J 2012)

Las recientes guías europeas de prevención de la enfermedad cardiovascular recomiendan la gestión del riesgo cardiovascular que incluye el uso de medicamentos cardiovasculares, como por ejemplo, en la prevención secundaria con un objetivo de alcanzar un nivel de colesterol unido a lipoproteína de baja densidad (LDL-C) de $< 1,8 \text{ mmol / l}$ ($< 70 \text{ mg/dl}$), en personas con riesgo cardiovascular muy alto (Perk J 2012).

Siguiendo las recomendaciones de guías europeas para la prevención de la enfermedad cardiovascular (Reiner Z 2011, Perk J 2012), el riesgo de eventos cardiovasculares en la población general se clasifica en los siguientes grupos:

- Riesgo muy alto de eventos cardiovasculares:
 - Antecedentes de enfermedad cardiovascular previa.
 - Evidencia de aterosclerosis subclínica por técnicas de imagen (placas de ateroma carotídeas, calcificación arterial coronaria y en otras localizaciones, etc ...).
 - Diabetes mellitus (tipo 2 o tipo 1, con lesión de órgano diana o con 1 factor de riesgo cardiovascular).
 - Insuficiencia renal crónica moderada-grave: Tasa de filtrado glomerular (TFG) $\text{TFG} < 30 \text{ ml/min / } 1,73\text{m}^2$ (Perk J 2012) ó $\text{TFG} < 60 \text{ ml/min / } 1,73\text{m}^2$ (Reiner Z 2011).
 - SCORE: $\geq 10\%$.
- Riesgo alto de eventos cardiovasculares:

- Factores de riesgo cardiovascular no controlados (Hipertensión arterial, dislipemia familiar).
- Diabetes mellitus tipo 1 o 2 sin lesión de órgano diana y sin factores de riesgo cardiovascular (Perk J 2012).
- Insuficiencia renal crónica moderada: TFG 30-60 ml/min /1,73m² (Perk J 2012).
- SCORE: ≥ 5 - <10%.
- Riesgo moderado de eventos cardiovasculares:
 - SCORE: ≥ 1 - < 5%.
- Riesgo bajo de eventos cardiovasculares:
 - SCORE: < 1%.

Por tanto, para determinar el riesgo cardiovascular en la población general, en la actualidad podríamos seguir una determinada sistemática (Reiner Z 2011, Perk J 2012):

- a) A través de la historia clínica y estudios analíticos básicos detectamos pacientes con riesgo cardiovascular alto / muy alto: pacientes con eventos cardiovasculares previos, con un factor de riesgo cardiovascular grave no controlado (hipertensión arterial, dislipemia grave), con insuficiencia renal crónica, con diabetes mellitus tipo 2 y con diabetes mellitus tipo 1 con daño orgánico.
- b) Al resto de población se aplica el índice SCORE, que clasificaría a estos pacientes como riesgo de eventos cardiovasculares bajo, moderado, alto o muy alto.

Actualmente no hay pautas específicas de prevención cardiovascular para los pacientes con artritis reumatoide, por lo que se recomienda utilizar las directrices elaboradas para la población general (Solomon DH 2013).

Sin embargo, persisten dudas de que SCORE y SCORE_{EULAR} establezcan de forma inequívoca el riesgo de eventos cardiovasculares en los pacientes con artritis reumatoide. La aplicación del factor multiplicador (SCORE_{EULAR}) no presenta una gran relevancia clínica en pacientes con artritis reumatoide (Gómez-Vaquero C 2012), y podría infraestimar el riesgo cardiovascular en estos pacientes (Gómez-Vaquero C 2013, Rosales-Alexander JL 2014, Crowson CS 2011, Dessein PH 2013).

Se han publicado varios trabajos describiendo pacientes que no alcanzaban valores de riesgo cardiovascular alto según SCORE_{EULAR} y que sufrieron complicaciones cardiovasculares, sobre todo cardiopatía isquémica (Crowson CS 2011, Dessein PH 2013).

Además, el riesgo y las pautas de actuación parecen estar bien definidos en los grupos de riesgo bajo y riesgo alto-muy alto, pero no es así en el grupo de riesgo moderado-intermedio, que es el más numeroso, y el que más eventos cardiovasculares presentará en el futuro, tanto en la población general como en la artritis reumatoide (Jacobson TA 2000, Chambless LE 1997).

Por tanto, esta estrategia sistemática no es suficiente para la correcta estratificación del riesgo cardiovascular en la población general y en la población con artritis reumatoide. Parecen necesarias nuevas herramientas para definir mejor el riesgo cardiovascular en la población general y en pacientes con artritis reumatoide. Dichas herramientas ayudarían a identificar a los pacientes con alto riesgo cardiovascular que puedan beneficiarse de una terapia más activa para prevenir eventos cardiovasculares.

Esto tiene gran importancia en pacientes con artritis reumatoide que no están incluidos en las categorías de riesgo cardiovascular alto o muy alto según los índices clásicos de evaluación de riesgo (SCORE_{EULAR}).

Varias técnicas de imagen no invasivas han sido validadas en este sentido y ofrecen una oportunidad única para estudiar su papel de marcadores indirectos de desarrollo de aterosclerosis (Kerekes G 2012) y pueden ser útiles para detectar aterosclerosis subclínica en pacientes con artritis reumatoide (US carotídea, TCMD coronario, Índice tobillo-brazo). En determinadas situaciones, sobre todo en pacientes con riesgo cardiovascular moderado, se podría recurrir a estas herramientas para reestratificar el riesgo cardiovascular calculado por índice SCORE.

1.5. TÉCNICAS DE IMAGEN COMO MARCADORES DE ATEROSCLEROSIS SUBCLÍNICA. ULTRASONOGRAFÍA CAROTÍDEA

La Ultrasonografía (US) carotídea es una técnica eficaz, accesible y de precio asequible, que sirve para detectar la presencia de aterosclerosis subclínica en pacientes con artritis

reumatoide (Kerekes G 2012, González-Gay MA 2008). Con la US carotídea, se evalúa el grosor íntima-media en arteria carótida común (CC-GIM) y la presencia de placas de ateroma en el territorio carotídeo extra-craneal accesible.

En la población general, el CC-GIM se ha asociado de forma independiente con el riesgo de futuros eventos coronarios isquémicos e ictus en personas de edad mediana y avanzada (Belcaro G 2001). Además, el CC-GIM ha demostrado proporcionar un valor adicional a la puntuación de FRS a la hora de predecir eventos cardiovasculares (Polak JF 2011). El hallazgo de una placa aterosclerótica aumenta el riesgo de padecer enfermedad arterial coronaria, independiente del valor de CC-GIM. En personas no reumáticas, tanto CC-GIM como la presencia de placas carotídeas han resultado ser buenos predictores de episodios cardiovasculares en los grupos de riesgo cardiovascular bajo e intermedio (Nambi V 2010).

Además, tanto CC-GIM > 0,90 mm (Greenland P 2010) como la presencia de placas carotídeas se consideran expresión subclínica de daño orgánico y son factores que influyen en el pronóstico cardiovascular en la población general (Mancia G 2007). Los individuos con placas de ateroma carotídeas deben ser considerados como de riesgo cardiovascular muy alto (Reiner Z 2011, Perk J 2012).

La disminución de la progresión de CC-GIM, o su regresión ha sido admitida por la FDA (Food and Drugs Administration) como demostración de la disminución de la progresión de la aterosclerosis y como medida de desenlace ante un tratamiento determinado (Orloff DG 2001, Smith SC Jr 2000).

En la población general, la medida de CC-GIM es razonable para la evaluación del riesgo cardiovascular en individuos asintomáticos con riesgo cardiovascular moderado (Nambi V 2010, Stein JH 2008, Greenland P 2010). La medición de la C-GIM está indicada en individuos sin enfermedad coronaria conocida con riesgo cardiovascular moderado, edad avanzada o síndrome metabólico (The Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention 2011).

La indicación de estudio del C-GIM se ha establecido en pacientes asintomáticos con riesgo cardiovascular intermedio (riesgo coronario por FRS de 10-20%, Indicación IIa) (Greenland P 2010)

En el caso de los pacientes con artritis reumatoide, se ha encontrado un aumento de CC-GIM y un aumento de la frecuencia de las placas, incluso en pacientes seleccionados sin factores de riesgo cardiovascular clásicos (van Sijl AM 2011, González-Juanatey C 2003). Al igual que en la

población general, el CC-GIM es buen predictor del desarrollo de eventos cardiovasculares en la artritis reumatoide. En este sentido, en pacientes con artritis reumatoide sin factores de riesgo cardiovascular clásicos, valores de CC-GIM superiores a 0,90 mm se asociaron con un riesgo aumentado de sufrir episodios cardiovasculares en un período de seguimiento de 5 años (González-Juanatey C 2009). También se ha confirmado que las placas carotídeas son predictores de futuros eventos cardiovasculares en pacientes con artritis reumatoide. El riesgo es mayor si las placas carotídeas son bilaterales, ya que se ha encontrado un ratio de nuevos eventos coronarios (100 personas-año) de 1,1 en pacientes sin placa, de 2,5 en pacientes con placas unilaterales y de 4,3 en los pacientes que tienen placas bilaterales (Evans MR 2011).

Estos resultados ponen de relieve el papel potencial de la US carotídea como herramienta para identificar pacientes con riesgo cardiovascular muy alto en la artritis reumatoide (no identificados por otros métodos), y que puedan beneficiarse de terapia activa para prevenir eventos cardiovasculares. Esto es de particular importancia en los pacientes con artritis reumatoide que no están incluidos en las categorías de riesgo cardiovascular alto o muy alto según el SCORE_{EULAR}. Por este motivo, se ha sugerido la posibilidad de realizar la US carotídea en pacientes con artritis reumatoide cuando los resultados tras aplicar el SCORE_{EULAR} no son de riesgo cardiovascular alto-muy alto (González-Gay MA 2011).

1.6. TÉCNICAS DE IMAGEN PARA DETERMINAR ATEROSCLEROSIS SUBCLÍNICA. TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA MULTIDETECTOR (TCMD) CORONARIA

Existen otras técnicas de imagen no invasivas que podrían tener una eficacia comparable a la US carotídea para la estratificación del riesgo cardiovascular, tanto en la población general como en pacientes con artritis reumatoide.

Entre ellas, la cuantificación del calcio coronario ha demostrado ser un predictor de eventos cardiovasculares en la población general (Detrano R 2008).

En este sentido, el Coronary Artery Calcification Score (CACS) evaluado mediante TCMD ha demostrado ser útil en la evaluación de la extensión y la gravedad de aterosclerosis en el árbol vascular. Usando esta técnica, se ha observado un aumento de la prevalencia de calcificación arterial coronaria en pacientes con artritis reumatoide (Wang S 2009). Un estudio reciente ha demostrado que la calcificación arterial coronaria detectada por TCMD es un buen predictor de eventos cardiovasculares en pacientes con artritis reumatoide (Yiu KH 2012).

2. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

JUSTIFICACIÓN

La estratificación del riesgo cardiovascular en pacientes con artritis reumatoide no está bien establecida. Los índices utilizados habitualmente (SCORE y SCORE_{EULAR}) sólo identifican a una pequeña proporción de pacientes con riesgo cardiovascular alto-muy alto real. Son necesarias nuevas herramientas para una correcta determinación del riesgo cardiovascular individual en pacientes con artritis reumatoide.

HIPÓTESIS

- La US carotídea (CC-GIM y placa carotídea) es eficaz en la determinación del riesgo cardiovascular en pacientes con artritis reumatoide. La US carotídea puede mejorar la estratificación de pacientes con riesgo cardiovascular moderado obtenido con los índices SCORE y SCORE_{EULAR}.
- La TCMD (CACS) mejora la estratificación del riesgo cardiovascular detectado por SCORE.
- La US carotídea es más sensible que la determinación de CACS en la reestratificación del riesgo cardiovascular en pacientes con artritis reumatoide.
- En pacientes con artritis reumatoide y riesgo cardiovascular bajo calculado por SCORE, algunas características clínicas o analíticas podrían asociarse de forma independiente a aterosclerosis subclínica (por US carotídea). Estos datos nos pueden orientar para saber en qué pacientes la US carotídea es coste-efectiva en la Práctica Clínica Diaria.

OBJETIVOS

El propósito general es mejorar la detección de pacientes con artritis reumatoide y riesgo cardiovascular alto/muy alto.

Para ello, se plantean los siguientes objetivos específicos:

Objetivo específico 1: medir la validez de las distintas herramientas disponibles en la práctica clínica diaria para determinar el riesgo cardiovascular en pacientes con artritis reumatoide. Las herramientas que se han analizado son el índice SCORE y su modificación sugerida por EULAR (SCORE_{EULAR}), la determinación de CC-GIM y la detección de placas de ateroma medidos por US carotídea y la cuantificación de CACS mediante TCMD coronaria.

Objetivo específico 2: comparar las distintas herramientas, analizando de forma más exhaustiva las nuevas técnicas de imagen (CC-GIM, placa carotídea y CACS) que detectan aterosclerosis subclínica.

La validez y el uso en práctica clínica del índice SCORE para la estratificación del riesgo cardiovascular en la población general y en la artritis reumatoide está suficiente demostrado en la literatura médica. Teniendo en cuenta esta premisa, el objetivo principal de este trabajo es la evaluación de las pruebas de imagen (CC-GIM, placa carotídea y CACS) en la reestratificación del riesgo cardiovascular tras aplicar los índices SCORE-SCORE_{EULAR} en pacientes con artritis reumatoide, principalmente en el grupo clasificados como con riesgo cardiovascular moderado. Con ello determinamos el valor adicional que aportan las pruebas de imagen (US carotídea y TCMD) al SCORE-SCORE_{EULAR} a la hora de predecir eventos cardiovasculares. También nos proponemos establecer una comparación de la sensibilidad entre los diferentes modelos predictivos de riesgo cardiovascular que asocien las diferentes técnicas de imagen (US carotídea y/o TCMD) al SCORE_{EULAR}.

Objetivo específico 3: mejorar la evaluación del riesgo cardiovascular del grupo de pacientes con artritis reumatoide y riesgo bajo por SCORE. Se intentan determinar las características clínicas o analíticas de los pacientes que se asocian a aterosclerosis subclínica (por US carotídea). Estos datos ayudarían a seleccionar a los pacientes de este grupo en los que la US estaría indicada en la práctica clínica diaria.

Objetivo específico 4: establecer un modelo predictivo del riesgo cardiovascular en pacientes con artritis reumatoide, con la mayor sensibilidad y especificidad posible para detectar los pacientes con riesgo cardiovascular alto-muy alto, que sea factible (coste-efectivo) en la práctica clínica diaria.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

La presente tesis se basa en los siguientes artículos:

1. Artículo 1: **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*. 2014; 73:722-7 (Corrales A 2014).
2. Artículo 2: **Corrales A**, Parra JA, González-Juanatey C, Rueda-Gotor J, Blanco R, Llorca J, González-Gay MA. Cardiovascular risk stratification in rheumatic diseases: carotid ultrasound is more sensitive than Coronary Artery Calcification Score to detect subclinical atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013; 72:1764-70 (Corrales A 2013).
3. Artículo 3: **Corrales A**, Dessein PH, Tsang L, Pina T, Blanco R, González-Juanatey C, Llorca J, González-Gay MA. Carotid artery plaque in women with rheumatoid arthritis and low estimated cardiovascular disease risk: a cross-sectional study. *Arthritis Res Ther*. 2015; 17(1):55 (Corrales A 2015).

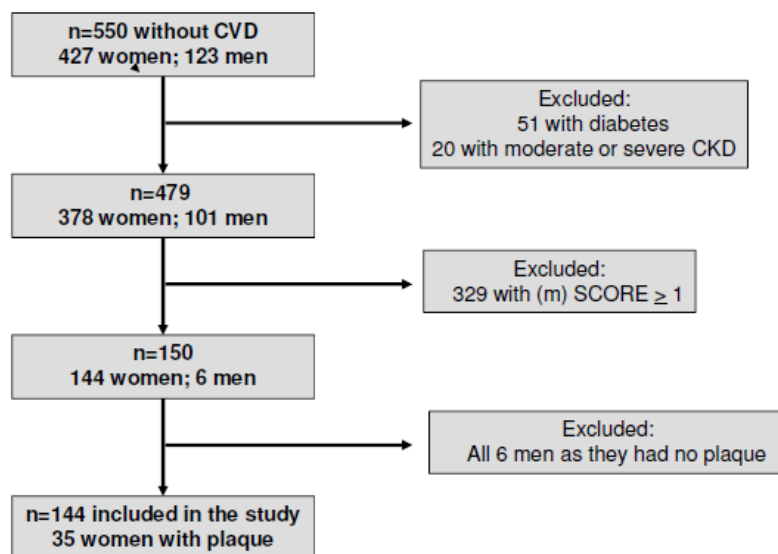
3.1. PACIENTES

Para el primer artículo (Corrales A 2014), se realizó un estudio poblacional transversal, que incluyó un conjunto de 370 pacientes españoles consecutivos, con diagnóstico de artritis reumatoide en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (Santander, España), durante un período de 1,5 años (Mayo 2011 - Noviembre 2012).

En el segundo artículo (Corrales A 2013), para la realización de TCMD coronaria, se incluyó a un subgrupo del grupo anterior, de 104 pacientes consecutivos con diagnóstico de artritis reumatoide reclutados en el HUMV durante un periodo de 7 meses (Noviembre 11-Junio12).

Para el tercer artículo (Corrales A 2015), realizado más tardíamente, con un periodo de reclutamiento de 3 años (Mayo 2011 - Mayo 2014), se incluyeron inicialmente 150 pacientes con artritis reumatoide, sin evidencia de eventos cardiovasculares previo, no diabéticos y sin enfermedad renal y con riesgo cardiovascular bajo (SCORE = 0), de un total de 550 pacientes consecutivos con artritis reumatoide sin evidencia de eventos cardiovasculares previos (Figura 1). Para el análisis final se incluyeron 144 mujeres con artritis reumatoide, ya que solamente 6 eran varones y no presentaban placas de ateroma en la US carotídea.

Figura. 1. Algoritmo de pacientes incluidos en el estudio del Artículo 3º.



Todos los pacientes cumplían los criterios de clasificación de artritis reumatoide de 1987 del American College of Rheumatology (ACR) (Arnett FC 1988) y también los criterios de ACR-EULAR de 2010 (Aletaha D 2010).

En todos los casos, se obtuvo de los pacientes un consentimiento informado por escrito. El estudio fue aprobado por el Comité Ético Local del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV).

Se examinaron las historias clínicas de todos los pacientes para establecer plenamente las características de la artritis reumatoide y las comorbilidades: hipertensión arterial, diabetes mellitus, obesidad, tabaquismo y dislipemia.

Las comorbilidades fueron definidas siguiendo criterios de estudios previos de nuestro grupo (González-Gay MA 2007). Se considera que los pacientes presentaban hipertensión arterial si previamente habían sido diagnosticados por su médico de atención primaria o presentaron una tensión arterial mayor de 140/90 en 2 determinaciones en días diferentes (Mancia G 2007). Se consideró que los pacientes padecían diabetes mellitus si existía un diagnóstico previo por su médico de familia o si presentaron glucemia basal en ayunas mayor de 125 mg/dl en 2 ocasiones (International Expert Committee 2009). Se definió obesidad como índice de masa corporal (peso en kg dividido entre altura² en m²) mayor de 30 kg/m². La historia de

tabaquismo actual se recogió en una variable dicotómica (Sí/No). Se consideró no fumadores a aquellos pacientes exfumadores con más de un año sin el hábito tabáquico. Los pacientes fueron diagnosticados de hipercolesterolemia y hipertrigliceridemia si presentaban dicho diagnóstico previo por su médico de atención primaria o si el nivel de colesterol total, de triglicéridos o LDL-C en ayunas era mayor de 200 mg/dl, 150 mg/dl o 130 mg/dl respectivamente (National Institutes of Health 2002).

Los pacientes fueron incluidos en el grupo de enfermedad renal crónica moderada o grave si la TFG era de 30-59 o $< 30 \text{ ml / min / } 1,73 \text{ m}^2$, respectivamente. Los pacientes diabéticos y los pacientes con enfermedad renal crónica moderada-grave son considerados como de riesgo cardiovascular alto-muy alto según las guías actuales y, debido a esto fueron excluidos de los análisis definitivos de los estudios (González-Gay MA 2007, Reiner Z 2011, Perk J 2012).

Entre las características de la artritis reumatoide, se documentó: el tiempo de evolución, la presencia de erosiones y de manifestaciones extra-articulares, la positividad de FR y A-CCP, la cuantificación de la Proteína C-reactiva (PCR) actual y la PCR media anual si se disponía de dicho dato y los fármacos utilizados a lo largo de su vida, tanto para la artritis reumatoide como para las comorbilidades.

Las manifestaciones extraarticulares de los pacientes con artritis reumatoide incluyeron la afectación actual o previa (documentada) de: enfermedad nodular, serositis (pericarditis, pleuritis), síndrome de Felty, fibrosis pulmonar, neuropatía, afectación ocular (escleritis, epiescleritis, vasculitis retiniana), glomérulo-nefritis, vasculitis cutánea, vasculitis reumatoide, vasculitis de otros órganos, amiloidosis o síndrome de Sjögren secundario (González-Gay MA 2007).

En el momento del reclutamiento se recogieron datos de actividad de la artritis reumatoide como son recuento de 28 articulaciones dolorosas e inflamadas (NAD28 y NAT28), velocidad de sedimentación globular (VSG), PCR y PCR ultrasensible (PCR-us), índices de actividad como DAS28 (Disease Activity Score de 28 articulaciones), CDAI (Clinical disease activity index), SDAI (Simplified disease activity index) ; y datos de exploración general (TAS, TAD, FC,...) y analíticos como perfil lipídico (Colesterol total, HDL-C, LDL-C, Triglicéridos), Creatinina plasmática, TFG, Glucemia basal, ...) y datos del tratamiento farmacológico utilizado en ese momento, incluyendo fármacos para tratamiento de la artritis reumatoide y fármacos cardiovasculares como antihipertensivos y estatinas.

Los pacientes con antecedentes de acontecimientos cardiovasculares fueron excluidos del estudio. Los eventos cardiovasculares, cardiopatía isquémica (CI), insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular (ACVA) o enfermedad arterial periférica (EAP) siguieron las definiciones de estudios previos (Rodríguez-Rodríguez L 2011-2, González-Juanatey C 2009).

La definición de cardiopatía isquémica (CI) incluye síndrome coronario agudo con o sin elevación persistente del ST y enfermedad coronaria crónica. El diagnóstico de CI se establece con alguno de los siguientes criterios: un diagnóstico registrado de cardiopatía isquémica como síndrome coronario agudo (infarto agudo de miocardio o angina inestable), la presencia de ondas Q patológicas en el electrocardiograma, e imágenes coronarias que muestran > 50% de estenosis de al menos 1 vaso coronario. La miocardiopatía dilatada de origen isquémico también se incluye en esta categoría si el paciente presenta un deterioro de la función sistólica y un ventrículo izquierdo dilatado con evidencia de cardiopatía isquémica por ecocardiografía y / o estudios de cateterismo (González-Gay MA 2007, Mancía G 2007). Se asignó el diagnóstico de insuficiencia cardíaca en caso de existir un diagnóstico previo de ICC confirmado tras ingreso hospitalario o por un cardiólogo, cumplir los criterios diagnósticos de la European Society of Cardiology (ESC) (Dickstein K 2008) o presentar alguna anomalía significativa en un ecocardiograma Doppler (fracción de eyección < 45%; disfunción diastólica; lesiones valvulares mitrales o aórticas de grado al menos moderado, o hipertrofia ventricular izquierda).

Se ha considerado que un paciente tiene un ACVA cuando ha presentado un derrame cerebral y/o ataques isquémicos transitorios (AITs), con diagnóstico documentado por su médico de atención primaria o documentado en informes hospitalarios. Los ACVA se clasificaron de acuerdo con sus características clínicas y fueron confirmados por tomografía computarizada (TC) y/o resonancia magnética (RM). El diagnóstico de AIT se estableció si los síntomas fueron autolimitados en menos de 24 horas, sin daño neurológico residual (González-Gay MA 2007, van Sijl AM 2011, González-Juanatey C 2003).

Se determinó que los pacientes padecían EAP cuando habían sido diagnosticados previamente por su médico de atención primaria y/o por diagnóstico hospitalario, o cuando existía una prueba de imagen documentada que demostrara arteriosclerosis periférica (arteriografía, US doppler,...) o una prueba de Índice tobillo-brazo (ITB) patológica (< 0,9). (Criqui MH 1997, Feringa HH 2006).

3.2. EVALUACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR MEDIANTE EL ÍNDICE SCORE Y EL SCORE_{EULAR}

En todos los pacientes incluidos se calculó el índice de riesgo cardiovascular SCORE para la población europea de riesgo cardiovascular bajo, de acuerdo con los datos de: edad en el momento del estudio, el sexo, los antecedentes de tabaquismo, la TAS y el índice aterogénico (nivel de colesterol total en suero / nivel de HDL-C en suero) en el momento del estudio (Conroy RM 2003, Reiner Z 2011, Perk J 2012).

El SCORE_{EULAR} se calculó de acuerdo con las recomendaciones de EULAR (Peters MJ 2010).

3.3. EXAMEN MEDIANTE US CAROTÍDEA

En el examen de US carotídea se incluyó la medición de CC-GIM y la detección de las placas de ateroma focales en el árbol carotídeo extra-craneal. Se utilizó un Ecógrafo Comercial, Mylab 70, Esaote (Génova, Italia), equipado con transductor lineal de 7-13 MHz y con el software automatizado de radiofrecuencia (RF) para determinar CC-GIM en tiempo real (Quality Intima Media Thickness, QIMT, Esaote, Maastricht, Holland) (Hoeks AP 1997, Di Geso L 2012).

3.3.1. MEDICIÓN DE CC-GIM

El grosor íntima-media de la arteria es la distancia existente entre la interfase luz carotídea-íntima y la interfase media-adventicia de la pared arterial (Pignoli P 1986).

Todos los pacientes incluidos en los 3 artículos fueron examinados mediante US carotídea con tecnología de radiofrecuencia (RF).

La técnica de US con RF proporciona un método automatizado para medir el CC-GIM en tiempo real, que es menos dependiente de la experiencia del explorador (Hoeks AP 1997). Esta técnica ha demostrado su reproducibilidad en un trabajo con múltiples examinadores y su viabilidad en estudios realizados por reumatólogos en los pacientes con artritis reumatoide (Naredo E 2011, Naredo E 2013) y se ha comprobado su buena correlación con la medición convencional de CC-GIM mediante ultrasonografía en modo B mediante métodos manuales y automáticos (Di Geso L 2012, Naredo E 2011, Schreuder FH 2009).

Mediante la tecnología basada en la RF automatizada se midió el CC-GIM en la pared profunda de las arterias carótidas comunes, derecha e izquierda, en un segmento de 15 mm de largo, a 10 mm de la bifurcación carotídea. Todos los pacientes fueron estudiados en posición de

decúbito supino, con la cabeza ligeramente girada en dirección opuesta al lado examinado, mediante una incidencia lateral.

La arteria carótida común fue identificada inicialmente mediante US en modo-B en barrido transversal hasta localizar la parte proximal de la bifurcación carotídea. Después, se obtuvieron imágenes en corte longitudinal de la arteria carótida común y la parte más proximal de la bifurcación carotídea.

Tras presionar el botón específico del teclado del ecógrafo, se activaba la medición en tiempo real con radiofrecuencia (RF-QIMT), apareciendo la región de interés (ROI) de 15 mm de y la línea de medición que se superpone a la imagen en modo B. El sistema calcula de forma continua la media y la desviación estándar (DE) de los valores de la CC-GIM de los últimos 6 ciclos cardíacos. La DE debe ser menor de 21 micrómetros (micras) para maximizar la calidad y la exactitud de las mediciones CC-GIM.

Este procedimiento se repitió en cada arteria carótida común (Naredo E 2011, Naredo E 2013). La CC-GIM se determinaba como la media de tres mediciones en cada arteria carótida común. La CC-GIM final era la media más alta (izquierda o derecha). En todos los casos un solo reumatólogo que desconocía la información clínica, llevó a cabo los estudios (el doctorando, AC). Este investigador es un experto en US musculoesquelético y cuenta con gran experiencia en la medición de CC-GIM en pacientes con artritis reumatoide. La reproducibilidad de las mediciones CC-GIM se evaluó en 20 pacientes, una semana después del primer examen US. El coeficiente de correlación intraclase para la medición de CC-GIM fue de 0,97.

3.3.2. DETECCIÓN DE LA PLACA DE ATEROMA

La presencia de placas carotídeas focales fue detectada con el mismo ecógrafo de alta resolución en modo-B, con un transductor lineal de 10 MHz, en dos cortes, longitudinal y transversal. Las medidas se realizaron en la visión longitudinal.

Los criterios de placa en el árbol carotídeo extra-craneal accesible (arteria carótida común, bifurcación carotídea y arteria carótida interna) fueron una lesión discontinua focal en forma de protrusión en la luz arterial con engrosamiento del complejo íntima-media mayor de 1,5 mm (medido entre la interfase íntima-lumen y la interfase media-adventicia), protrusión de al menos 50% mayor que el valor de grosor íntima-media circundante, o con estrechamiento de luz arterial mayor de 0,5 mm, de acuerdo con los criterios del consenso de Mannheim

(Touboul PJ 2007). Las placas carotídeas fueron contadas en cada territorio y se incluyó a los pacientes en 3 grupos: sin placa, con placa unilateral o con placas bilaterales (Naredo E 2011, Naredo E 2013, Touboul PJ 2007).

La presencia de CC-GIM $> 0,90$ mm y / o de placas carotídeas se consideraron como hallazgos graves en US carotídea (definidos como US +) y fueron considerados como la prueba de referencia (*gold standard*) para la aterosclerosis subclínica grave. Al igual que en la población general, el CC-GIM $> 0,90$ mm o la presencia de las placas de ateroma son predictores de eventos cardiovasculares en la artritis reumatoide (González-Juanatey C 2009, Evans MR 2011). Por lo tanto los pacientes que tienen CC-GIM $> 0,90$ mm o placas se incluyeron en la categoría de riesgo cardiovascular alto / muy alto.

Todas las evaluaciones se hicieron en el mismo día en cada paciente.

3.4. ESTUDIO MEDIANTE TOMOGRAFIA COMPUTARIZADA MULTIDETECTOR CORONARIA. EVALUACIÓN Y ANÁLISIS DE LOS DATOS DE IMÁGENES DE LA TCMD.

En un subgrupo de 104 pacientes se determinó el CACS utilizando una TCMD de 32 cortes (LightSpeed, Pro 32, GE Healthcare, EE.UU). El estudio se llevó a cabo siguiendo las directrices actuales sobre la detección de CAC y para la puntuación de riesgo cardiaco para cada paciente (Oudkerk M 2008).

Todos los estudios con TCMD se realizaron con el paciente en posición de decúbito supino. El área de estudio incluyó todo el árbol coronario, desde la carina hasta el límite inferior del corazón (Yiu KH 2012).

En la realización de la TCMD, se utilizó un método de adquisición de imágenes prospectivo, sincronizado con el electrocardiograma, con el paciente en apnea y de acuerdo con el siguiente protocolo: tiempo de rotación = 0,35s; espesor de corte = 2,5 mm; 120kV; FOV 25 mm, 120 kV; y adquisición en el 70% del intervalo RR.

Las imágenes adquiridas fueron revisadas en una estación de trabajo Advantage Windows 4,02 (GE Healthcare, USA). La medición del calcio coronario se realizó con un software disponible comercialmente, "Smart Score" (General Electric Healthcare, EE.UU.), utilizando como umbral más de 130 unidades Hounsfield y expresando los diferentes valores en unidades Agatston. El CACS de Agatston mide la cantidad de calcio que se encuentra en las arterias coronarias

(Agatston AS 1990); y representa la suma de la cantidad de calcio detectada en cada una de las arterias coronarias (tronco de la coronaria izquierda, descendente anterior, circunfleja, coronaria derecha y descendente posterior). El análisis de todas las imágenes y la interpretación de los valores de calcio fueron realizados por un experto radiólogo, que era ciego para la información clínica. El coeficiente de correlación intraclase de la variabilidad intra-observador de las mediciones de CACS fue de 0,93. En general, cuanto más alto sea CACS, más probable es que el paciente vaya a sufrir una enfermedad coronaria (Agatston AS 1990).

Se han descrito diferentes puntos de corte de CACS para determinar si existe aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular (Detrano R 2008, Budoff MJ 2007, Budoff MJ 2009, Oudkerk 2008). Existen acuerdo unánime en considerar CACS = 0 como valor normal y que un CACS alterado (CACS > 0) confirma la presencia de placa coronaria aterosclerótica. También existe consenso en que el valor de CACS > 100 representa una alta probabilidad de enfermedad coronaria y se considera patológico (> 2% de riesgo anual de evento coronario en los próximos 2-5 años) (Budoff 2007). Además en un metaanálisis de población asintomática con riesgo intermedio (FRS 10-20%) se encontró un aumento de RR de evento coronario en cada tramo de CACS (0, 1-100, 100-400, 400-1000, >1000), siendo muy representativos los tramos CACS 100-400 (RR 4,3) y CACS > 400 (RR 7,2) (Greenland P 2007). No hay acuerdo definitivo en cuanto al límite a partir del cual el riesgo cardiovascular se considera muy alto 300, 400 o incluso 1000.

En nuestro caso, de acuerdo con el valor de CACS, los pacientes fueron estratificados en cuatro grupos (Budoff 2007, Greenland P 2007):

- CACS = 0.
- CACS = 1-100.
- CACS = 101 - 400
- CACS > 400.

Cuando el CACS es > 100, se considera que existe una alta probabilidad de enfermedad coronaria, por lo que éste es el valor a partir del cual se considera patológico (es el punto de corte a partir del cual el riesgo cardiovascular se considera alto).

3.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

ARTÍCULO 1º (CORRALES A 2014) Y ARTÍCULO 2º (CORRALES A 2013)

- Los resultados se expresan como número (porcentaje) o media $\pm$ DE.
- La igualdad de porcentajes fue probada usando la prueba exacta de Fisher (a dos colas).
- Todas las pruebas estadísticas se realizaron con el paquete Stata V.12/SE (Stata Corp, College Station, Texas, EE.UU.).

ARTÍCULO 1º (CORRALES A 2014). GENERAL

- Para estimar la sensibilidad de los diferentes métodos para detectar los pacientes como riesgo cardiovascular alto-muy alto, consideramos como la prueba estándar oro la presencia de SCORE_{EULAR} $\geq$ 5% o la presencia de CC-GIM $>$ 0,90 mm y / o placa carotídea.
- Se estimó el intervalo de confianza (IC) del 95% para la sensibilidad asumiendo una distribución binomial.

ARTÍCULO 2º (CORRALES A 2013). TCMD

- Para estimar la sensibilidad de los diferentes métodos para establecer la presencia riesgo cardiovascular alto-muy alto, se consideró como la prueba de referencia: la presencia de SCORE_{EULAR} $\geq$ 5% o SCORE_{EULAR} $<$ 5% más uno de los siguientes hallazgos de imagen: resultados de US carotídea graves (CC-GIM $>$ 0,9 mm y / o placas carotídeas) o CACS $>$ 100.
- Se estimó el IC del 95% para la sensibilidad asumiendo una distribución binomial.
- Se utilizó el Test γ de Goodman-Kruskal para medir la fuerza de asociación y correlación de los datos tabulados, entre CACS y las variables medidas a nivel ordinal. Esta prueba se utilizó para determinar la correlación entre CACS y CC-GIM y entre CACS y placas carotídeas. Un valor de $p < 0,05$ fue considerado estadísticamente significativo.

ARTÍCULO 3º (CORRALES A 2015). MUJERES CON ARTRITIS REUMATOIDE Y SCORE = 0

- Los resultados se expresan como media (DE), mediana (rango) o proporciones, según sea lo apropiado en cada caso.

- Los cálculos estadísticos se realizaron utilizando el programa GB Stat (Dynamic Microsystems, Inc., Silverspring, Maryland, USA) and SPSS software, version 21 (SPSS, Armonk, NY, USA).
- Se evaluó la asociación de las características del paciente con la presencia de placa utilizando de forma sucesiva:

1º. **Modelo de Regresión Logística Univariante.**

2º. **Modelo de Regresión Logística Multivariante por pasos hacia atrás**, para las características que resultaron estar relacionadas con la presencia de placa en el Modelo Univariante.

3º. **Curvas ROC**: para las características que se asociaron de forma independiente con la presencia de placa en el análisis multivariante. La capacidad de predicción de las características incluidas en el modelo fue evaluada por el **área bajo la curva (AUC) de la Curva ROC**.

4º. Para determinar el **valor óptimo de corte** de las características del paciente en la predicción de la presencia de placa, se calculó el índice de Youden utilizando la siguiente fórmula: (sensibilidad + especificidad - 1) (Youden WJ 1950). El valor máximo obtenido corresponde al punto óptimo de corte.

5º. En el punto máximo del índice de Youden, se calcularon los valores predictivos positivo (VPP) y negativo (VPN) en función de la prevalencia de placa (P), la sensibilidad (S) y la especificidad (E) (Karimollah HT 2013):

$$VPP = \frac{SP}{SP + (1 - E)(1 - P)}$$

$$VPN = \frac{E(1 - P)}{E(1 - P) + (1 - S)P}$$

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. RESULTADOS GENERALES

En la serie de 370 pacientes sin eventos cardiovasculares, la mayoría eran mujeres (298; 80%). La edad en el momento del estudio y la duración de la enfermedad (media $\pm$ DE) fue de $58,9 \pm 13,7$ y $9,8 \pm 8,3$ años, respectivamente. Ciento treinta y cuatro pacientes (36%) tenían una duración de la enfermedad de ≥ 10 años; el FR y / o los anti-CCP fueron positivos en 250 (68% de casos), un total de 61 sujetos (17%) presentaron manifestaciones extraarticulares (enfermedad nodular en 24 pacientes, Síndrome Sjögren secundario en 21, pericarditis/pleuritis en ocho, fibrosis pulmonar en siete, vasculitis reumatoide en 2, escleritis/epiescleritis en 2, fenómeno de Raynaud en 3, colangitis esclerosante en 1 caso y el síndrome de Felty en 1 caso). El cálculo del índice SCORE (media $\pm$ DE) fue $1,83 \pm 2,03$, y tras la aplicación del factor multiplicador recomendado por EULAR en 122 de los pacientes (33%) que cumplían los criterios, el SCORE_{EULAR} fue $2,16 \pm 2,49$. Respecto a los resultados de US carotídea CC-GIM $> 0,90$ mm se observó en 46 pacientes (12%) y placas carotídeas en 195 (53%). 45 de los 46 pacientes con CC-GIM $> 0,90$ también tenían placas carotídeas. De acuerdo con nuestra definición, 196 pacientes (53%) presentaban hallazgos graves en US carotídea (US +).

En el subgrupo de 104 pacientes sin eventos cardiovascular con estudio de TCMD coronaria, la mayoría fueron mujeres (73; 70%). La edad y la duración de la enfermedad (media $\pm$ DE) fue de $59,3 \pm 10,3$ y $10,8 \pm 8,3$ años, respectivamente. La positividad de FR y / o anti-CCP se observó en 75 casos (72%) y 17 (16%) presentaron manifestaciones extra-articulares. El SCORE (media $\pm$ DE) fue de $2,30 \pm 2,53$ y el SCORE_{EULAR} $2,78 \pm 3,28$. Se observó una CC-GIM $> 0,90$ mm en 17 pacientes (16%), placas carotídeas en 77 (74%) y CACS >100 en 21 (20%). 16 de los 17 pacientes con CC-GIM $> 0,90$ también tenían placas carotídeas (Tabla 1).

En la cohorte de 150 pacientes con SCORE = 0, 144 (96%) eran mujeres (Figura 1). Ninguno de los 6 varones presentaba placa carotídea, por lo que fueron excluidos del análisis posterior. En el subgrupo de mujeres con artritis reumatoide sin eventos cardiovascular, sin diabetes mellitus y sin enfermedad renal y SCORE = 0 (N = 144), la edad y la duración de la enfermedad (media $\pm$ DE) fue de $44,8 \pm 11,7$ y $8,2 \pm 7,7$ años, respectivamente. La positividad de FR y / o anti-CCP se observó en 82 (57%) casos y 24 (17%) presentaron manifestaciones extra-articulares. Todas excepto 4 pacientes habían recibido fármacos sintéticos modificadores de la enfermedad (DMARDs). En este grupo de 144 mujeres con artritis reumatoide, 35 (24,3%) tenían placa carotídea, unilateral 21 (60%) y bilateral 14 (40%). Sólo se demostró CC-GIM $> 0,9$ mm en un paciente (1%), el cual presentaba además placa carotídea.

Las características diferenciales del grupo de mujeres con artritis reumatoide, sin eventos cardiovasculares, sin diabetes mellitus ni insuficiencia renal crónica, con SCORE cero se derivan de la propia selección del grupo, sobre todo de la edad (44,8 años) y del género (mujeres 100%), asociados al SCORE 0 (menor CC-GIM media y proporción de CC-GIM > 0,9 ; menor presencia de placas carotídeas). Además presentan menor duración de la enfermedad (8,2 años), menor proporción de FR y/o anti-CCP positivos (57%), y menor TAS y Colesterol total.

Otras características de estas series se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Principales características de una serie de pacientes con artritis reumatoide sin eventos cardiovasculares con estudio US carotídea: Estudio General (370 pacientes), Subgrupo con Estudio TCMD (104 pacientes) y grupo de mujeres con artritis reumatoide no diabéticas, sin insuficiencia renal crónica y con SCORE 0 (144 pacientes).

Variable	Estudio General US carotídea (n = 370) Media (DE)	Estudio TCMD (n = 104) Media (DE)	Estudio SCORE= 0 (n = 144) Media (DE)
Edad (años)	58,9 (13,7)	59,3 (10,3)	44,8 (11,7)
Duración AR (años)	9,8 (8,3)	10,8 (8,3)	8,2 (7,7)
T. Arterial Sistólica (mm Hg)	133,6 (19,6)	135,6 (19,9)	121,67 (13,81)
T. Arterial Diastólica (mm Hg)	78,2 (8,3)	78,9 (8,1)	76,33 (8,01)
Colesterol Total (mg/dl)	209,3 (38,7)	215,2 (43,6)	199,26 (36,01)
HDL-Colesterol (mg/dl)	63,7 (18,2)	63,4 (19,2)	69,03 (18,83)
Índice Aterogenico	3,50 (1,00)	3,62 (1,11)	3,06 (0,79)
SCORE	1,83 (2,03)	2,30 (2,53)	0 (0,00)
SCORE_{EULAR}*	2,16 (2,49)	2,78 (3,28)	0 (0,00)
CC – GIM (mm)	0,71 (0,16)	0,75 (0,16)	0,60 (0,11)

* De acuerdo con las recomendaciones de EULAR

SCORE, systematic coronary risk evaluation; EULAR, European League Against Rheumatism; CC –GIM : Grosor Intima-Media de Arteria Carótida Común; AR: artritis reumatoide; FR : factor reumatoide; Anti-CCP : anti-péptido cíclico citrulinado; TCMD: Tomografía computarizada Multidetector; US: Ultrasonografía.

Tabla 1. (Continuación) Principales características de una serie de pacientes con artritis reumatoide sin eventos cardiovasculares con Estudio US carotídea: Estudio General (370 pacientes), del Subgrupo con Estudio de TCMD (104 pacientes) y del Grupo de Mujeres con artritis reumatoide no diabéticas, sin insuficiencia renal crónica y con SCORE 0 (144 pacientes).

Variable	Categoría	Estudio General US carotídea (n = 370) Número (%)	Estudio TCMD (n = 104) Número (%)	Estudio SCORE=0 (n = 144) Número (%)
Sexo	Femenino	298 (80)	73 (70)	144 (100)
Factor Reumatoide	Positivo	220 (60)	61 (59)	71 (49)
Anti-CCP	Positivo	182 (52)	60 (58)	58 (41)
FR y/o anti-CCP	Al menos 1 positivo	250 (68)	75 (72)	82 (57)
Manif. extra-articulares	Si	61 (17)	17 (16)	24 (17)
Tabaquismo	Si	116 (31)	42 (40)	44 (31)
CC – GIM [§]	> 0,90 mm	46 (12) [¶]	17 (16)	1 (1)
Placas carotídeas	No	175 (47)	27 (26)	109 (76)
	Si	195 (53)	77 (74)	35 (24)
	Unilateral	67 (18)	31 (30)	21 (15)
	Bilateral	128 (35)	46 (44)	14 (10)
Hallazgos Graves en US carotídea	CC-GIM > 0,90 mm y/o placas	196 (53)	78 (75)	35 (24)
CACS >100	Si	ND	21 (20)	ND

*De acuerdo con las recomendaciones de EULAR. EULAR, European League Against Rheumatism; SCORE, systematic coronary risk evaluation.

[§]CC –GIM : Grosor Intima-Media de Arteria Carótida Común. [¶]45 de 46 pacientes con AR con CC-GIM>0.90 mm también presentaban placas carotídeas; US: Ultrasonografía.

CACS : Coronary Artery Calcification Score, ; TCMD: Tomografía computarizada Multidetector.

AR: artritis reumatoide ; FR : factor reumatoide; Anti-CCP : anti-péptido cíclico citrulinado. ND: No disponible.

4.2. ARTÍCULO 1º. CAROTID ULTRASOUND IS USEFUL FOR THE CARDIOVASCULAR RISK STRATIFICATION OF PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS: RESULTS OF A POPULATION-BASED STUDY. ANN RHEUM DIS 2014; 73:722-7 (CORRALES A 2014).

4.2.1. RESULTADOS

ÍNDICE SCORE, ÍNDICE SCORE_{EULAR}, CC-GIM > 0,90 MM Y PLACAS CAROTÍDEAS EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE

El riesgo cardiovascular de los pacientes fue estratificado de acuerdo con los resultados derivados de la aplicación del Índice SCORE:

- Riesgo cardiovascular bajo: pacientes con SCORE < 1%.
- Riesgo cardiovascular moderado: personas con un SCORE $\geq 1\%$ y < 5%.
- Riesgo cardiovascular alto: cuando el resultado de SCORE fue $\geq 5\%$ y < 10%.
- Riesgo cardiovascular muy alto: pacientes con resultados de SCORE $\geq 10\%$.

Los resultados de dicha estratificación se muestran en la Tabla 2.

Al igual que en la población general, el grupo con riesgo moderado fue el más numeroso (64%, 237/370). Este es, además, el grupo con mayor número de eventos cardiovasculares, en términos absolutos.

Cuando se adaptó el índice de riesgo utilizando el factor de multiplicación recomendado por EULAR para establecer el SCORE_{EULAR}, sólo 7 pacientes (3%) de los 237 inicialmente clasificados como de riesgo cardiovascular moderado ($\geq 1\%$ y < 5%) se reclasificaron como riesgo cardiovascular alto y/o muy alto (SCORE_{EULAR} $\geq 5\%$). La frecuencia de anormalidades graves en la US carotídea (CC-GIM > 0,90 mm y / o placas carotídeas) fue menor (12%) en el grupo de pacientes con riesgo cardiovascular bajo (SCORE < 1%) que en las otras categorías (y también menor en grupo de riesgo cardiovascular moderado (65%) que el grupo con riesgo cardiovascular alto-muy alto (85%).

En esta serie, 43 pacientes cumplían la definición de diabetes mellitus tipo 2 y /o insuficiencia renal crónica moderada-grave. Dado que estos dos procesos están asociados a riesgo cardiovascular alto-muy alto, estos 43 pacientes fueron excluidos de los futuros análisis.

En el grupo de los 327 casos restantes, se evaluaron los datos de SCORE, SCORE_{EULAR} y hallazgos de US (frecuencia de CC-GIM > 0,90 mm y placas carotídeas), como se muestra en la Tabla 3.

Aplicando los criterios de EULAR para calcular el SCORE_{EULAR}, la proporción relativa entre grupos de riesgo (bajo / moderado / alto-muy alto) no varía sustancialmente y sólo 5 (2,4%) de 206 pacientes con riesgo cardiovascular moderado según el SCORE se reclasificaron como riesgo cardiovascular alto o muy alto cuando se aplicaba el SCORE_{EULAR}.

Por otra parte, en el grupo de 201 pacientes con riesgo cardiovascular moderado según el SCORE_{EULAR}, la frecuencia de Hallazgos US graves (CC-GIM > 0,90 mm y/o placas) fue de 63% (Tabla 3).

Es de destacar que el 13% de los pacientes con riesgo bajo por SCORE_{EULAR} presentaron hallazgos US positivos, que es un número bajo en términos absolutos, pero no despreciable. Este hallazgo fue el objeto del 3º estudio de nuestro proyecto.

Tabla 2. Estudio de 370 pacientes con artritis reumatoide sin eventos cardiovasculares. Riesgo cardiovascular medido por SCORE, SCORE_{EULAR}, CC – GIM > 0,90 mm y placas carotídeas.

Riesgo cardiovascular	SCORE	SCORE _{EULAR} *									
	n	CC–GIM > 0,90 mm n (%)	Placas carotídeas n (%)	CC–GIM > 0,90 mm y/o placas carotídeas n (%)	Edad (años) Mediana (IQR)	Sexo: Varón/ Mujer	Tabaco (Si / No)	TA Sistólica (mm Hg) Mediana (IQR)	Índice Aterogénico Mediana (IQR)		
Bajo (< 1%) [†]	99	99	0	12/99 (12)	12/99 (12)	44 (35-50)	4/95	29/70	120 (110-175)	3,14 (2,63-3,59)	
Moderado (≥ 1% y < 5%)	237	230	27/230 (12)	149/230 (65)	149/230 (65)	63 (57-70)	42/188	65/165	134 (125-145)	3,38 (2,77-4,23)	
Alto - muy alto (≥ 5%)	34	41	19/41 (46)	34/41 (83)	35/41 (85)	68 (65-76)	27/14	22/19	154 (140-165)	4,02 (3,07-4,42)	
Alto (≥ 5% y <10%)	32	36	18/36 (50)	31/36 (86)	32/36 (89)	68 (65-78)	23/13	18/18	152 (140-166)	3,94 (3,06-4,31)	
Muy alto (≥ 10%)	2	5	1/5 (20)	3/5 (60)	3/5 (60)	67 (66-69)	4/1	4/1	156 (150-162)	5,89 (5,10-6,00)	

* De acuerdo con las recomendaciones EULAR (European League Against Rheumatism); SCORE: systematic coronary risk evaluation; TA, Tensión Arterial. CC-GIM, grosor íntima-media de arteria carótida común. IQR: rango intercuartílico.

† 43 pacientes (3 en grupo de riesgo CV bajo por SCORE_{EULAR}, 29 con riesgo moderado y 11 con riesgo alto/muy alto) presentaban diabetes mellitus tipo2 o enfermedad renal crónica grave y por tanto cumplen definición de alto - muy alto riesgo CV, y por tanto fueron excluidos de análisis posteriores.

Tabla 3. Pacientes con artritis reumatoide sin eventos cardiovasculares, ni diabetes mellitus, ni insuficiencia renal crónica moderada-grave (327). Riesgo SCORE, riesgo SCORE_{EULAR}*, CC-GIM > 0,90 mm y placas carotídeas.

SCORE		SCORE _{EULAR} *								
Riesgo Cardiovascular	n	CC –GIM > 0,90 mm n	Placas carotídeas n (%)	CC –GIM > 0,90 mm y/o placas carotídeas n (%)	Edad (años) Mediana (IQR)	Sexo Varón / Mujer	Tabaco Si / No	TA Sistólica (mm Hg) Mediana (IQR)	Índice Aterogénico Mediana (IQR)	
	96	96	0	12/96 (13)	43,5 (35-50)	4/92	29/67	120 (110-125)	3,14 (2,67-3,66)	
	206	201	19/201 (10)	126/201(63)	62 (56-69)	35/166	61/140	134 (125-145)	3,38 (2,77-4,2)	
	25	30	8/30 (27)	23/30 (77)	68 (65-76)	21/9	16/14	150 (140-162)	4,03 (3,07-4,44)	
	23	25	7/25 (28)	20/25 (80)	68 (65-76)	17/8	12/13	145 (140-160)	3,91 (3,00-4,91)	
Muy alto (≥10%)	2	5	1/5 (20)	3/5 (60)	67 (66-69)	4/1	4/1	156 (150-162)	5,89 (5,10-6,00)	

* De acuerdo con las recomendaciones EULAR (European League Against Rheumatism) ; SCORE, systematic coronary risk evaluation ; TA, tensión arterial ; CC-GIM : grosor íntima-media de arteria carótida común IQR: rango intercuartílico.

RIESGO CARDIOVASCULAR MODERADO ($SCORE_{EULAR}$), FACTORES MULTIPLICADORES DE EULAR Y ALTERACIONES GRAVES EN US CAROTÍDEA

Los 201 pacientes con riesgo cardiovascular moderado según el $SCORE_{EULAR}$ fueron clasificados de acuerdo con la presencia de uno o más de los factores de multiplicación (propuestos por EULAR) y la presencia de hallazgos graves por US carotídea. Como muestra la tabla 4, la frecuencia de anomalías US graves en pacientes con riesgo moderado fue alta, independientemente de la presencia de factores de multiplicación o no. En este sentido, aunque se observaron anomalías graves en US carotídea con mayor frecuencia en el grupo de pacientes con 2 o 3 factores de multiplicación (42 de 60 pacientes, 70%) que en el grupo que no tienen ningún factor (23 de 40 pacientes, 58%), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (tabla 4).

El porcentaje de pacientes con $CC-GIM > 0,90$ mm y / o placas carotídeas en el grupo de pacientes con riesgo cardiovascular moderado de acuerdo con $SCORE_{EULAR}$ no dependía de la cantidad de criterios de multiplicación ($p = 0,57$, Test de Exactitud de Fisher).

Tabla 4. Serie de 201 pacientes con artritis reumatoide con riesgo cardiovascular moderado ($SCORE_{EULAR} \geq 1- <5$). Clasificación de $CC-GIM > 0,90$ mm y/o placas carotídeas / $CC-GIM > 0,60$ mm y/o placas carotídeas según la presencia o ausencia de los 3 criterios* propuestos por EULAR para el manejo de riesgo cardiovascular en pacientes con artritis reumatoide.*

Criterios Multiplicadores de EULAR *	n	CC-GIM > 0,90 mm y / o placas carotídeas n (%)	CC-GIM > 0,60 mm y / o placas carotídeas n (%)
0	40	23/40 (58)	30/40 (75)
1	101	61/101 (60)	88/101 (87)
2 o 3	60	42/60 (70)	52/60 (86)

El porcentaje de pacientes con hallazgos US + ($CC-GIM > 0,90$ mm y/o placas carotídeas) en el grupo con riesgo cardiovascular moderado según $SCORE_{EULAR}$ no dependían del número de criterios de multiplicación ($p = 0,57$; Test de Exactitud de Fisher).

Pacientes clasificados según la ausencia/presencia de los 3 criterios propuestos por EULAR para el cálculo de riesgo cardiovascular en pacientes con artritis reumatoide. *Duración de la artritis reumatoide mayor de 10 años, FR y/o anti-CCP positivos, presencia de ciertas manifestaciones extraarticulares.

29 de los 230 pacientes con riesgo cardiovascular moderado con $SCORE_{EULAR}$ presentaban diabetes tipo 2 o insuficiencia renal crónica grave, por ello fueron excluidos del análisis.

Anti-CCP, anti-péptido cíclico citrulinado; EULAR, European League Against Rheumatism; CC-GIM, grosor intima-media en arteria carótida común; FR, factor reumatoide; SCORE, systematic coronary risk evaluation.

RIESGO CARDIOVASCULAR BAJO ($SCORE_{EULAR}$), FACTORES MULTIPLICADORES DE EULAR Y ALTERACIONES GRAVES EN US CAROTÍDEA

Las personas con riesgo cardiovascular bajo ($SCORE_{EULAR} < 1$) presentaron menor incidencia de anomalías graves en US carotídea que los de riesgo cardiovascular moderado por $SCORE_{EULAR}$. Tampoco la estratificación del riesgo cardiovascular de estos pacientes de acuerdo con la presencia de factores de multiplicación mostró diferencias en el porcentaje de pacientes con $CC-GIM > 0,90$ mm y / o placas carotídeas ($p = 0,80$) (Tabla 5). La frecuencia de US + en los pacientes con $SCORE_{EULAR}$ bajo sin ningún factor de multiplicación fue del 16% (tres de 19 pacientes), mientras que fue del 14% en aquellos con 2 o 3 factores de multiplicación (4 de 28).

El porcentaje de pacientes con riesgo cardiovascular bajo con hallazgos US + era menor que en pacientes con riesgo cardiovascular moderado, y no dependía de la presencia o no de criterios de multiplicación ($p = 0,80$; Test de Exactitud de Fisher).

Tabla 5. Serie de 96 pacientes con artritis reumatoide y riesgo cardiovascular bajo ($SCORE_{EULAR}^* < 1\%$). Clasificación de $CC-GIM > 0,90$ mm y/o placas carotídeas / $CC-GIM > 0,60$ mm y/o placas carotídeas según la presencia o ausencia de los 3 criterios* propuestos por EULAR para el manejo del riesgo cardiovascular en pacientes con artritis reumatoide.*

Criterios multiplicadores de EULAR *	n	CC-GIM > 0,90 mm y / o placas carotídeas n (%)	CC-GIM > 0,60 mm y / o placas carotídeas n (%)
0	19	3/19 (16)	7/19 (37)
1	49	5/49 (10)	17/49 (35)
2 o 3	28	4/28 (14)	13/28 (46)

El porcentaje de pacientes con Hallazgos US + ($CC-GIM > 0,90$ mm y/o placas carotídeas) en el grupo con riesgo cardiovascular bajo según $SCORE_{EULAR}$ no dependía del número de criterios de multiplicación ($p = 0,80$; Test de Exactitud de Fisher).

Pacientes clasificados según la ausencia/presencia de los 3 criterios propuestos por EULAR para el cálculo de riesgo cardiovascular en pacientes con artritis reumatoide. 3 de estos 99 pacientes con riesgo CV bajo según $SCORE_{EULAR}$, presentaban diabetes tipo 2 o insuficiencia renal crónica grave, por ello fueron excluidos del análisis..

*Duración de la artritis reumatoide mayor de 10 años, FR y/o anti-CCP positivos, presencia de ciertas manifestaciones extraarticulares. Anti-CCP, anti-péptido cíclico citrulinado ; EULAR, European League Against Rheumatism; CC-GIM, grosor intima-media de arteria carótida común; FR, factor reumatoide ; SCORE, systematic coronary risk evaluation.

MODELO PARA ESTABLECER LA PRESENCIA DE RIESGO CARDIOVASCULAR ALTO O MUY ALTO EN LOS PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE

Al evaluar los datos de las tablas 3, 4 y 5, se observó que 168 de la serie de 327 pacientes con artritis reumatoide sin eventos cardiovasculares, ni diabetes mellitus, ni insuficiencia renal crónica presentaron riesgo cardiovascular alto o muy alto:

- 30 con riesgo cardiovascular alto o muy alto de acuerdo con SCORE_{EULAR}.
- 138 con riesgo cardiovascular bajo o moderado con SCORE_{EULAR} pero con hallazgos US graves en el territorio carotídeo.

La sensibilidad para detectar pacientes con riesgo cardiovascular alto o muy alto utilizando sólo el SCORE_{EULAR} fue muy baja, 18% (IC del 95%: 12 a 25), ya que sólo se detectan 30 de estos 168 pacientes.

Se evaluó el uso de un modelo de detección de riesgo cardiovascular alto-muy alto en pacientes con artritis reumatoide que incluía los siguientes datos:

- SCORE_{EULAR} $\geq$ 5% (n = 30).
- presencia de los hallazgos graves en US carotídea en pacientes con riesgo SCORE_{EULAR} moderado ($\geq$ 1% y $<$ 5%) que tenían 2 o 3 de las variables de factor de multiplicación indicadas por el grupo de trabajo de EULAR (n = 42).

Este modelo detectó 72 pacientes con artritis reumatoide con riesgo cardiovascular alto-muy alto, con una sensibilidad de 43% (IC del 95%: 35 al 51).

Más importante aún, también se evaluó otro modelo de detección de riesgo cardiovascular alto-muy alto en pacientes con AR que incluía pacientes con:

- SCORE_{EULAR} $\geq$ 5% (riesgo alto –muy alto, n = 30).
- presencia de los hallazgos graves en US carotídea en pacientes con riesgo SCORE_{EULAR} moderado ($\geq$ 1% y $<$ 5%), independientemente de la presencia o ausencia de cualquier factor de multiplicación (n = 126)

Este modelo presentó una sensibilidad muy alta, detectándose por este procedimiento 156 pacientes que cumplieron las definiciones de riesgo cardiovascular alto o muy alto (sensibilidad 93% (IC del 95%: 88-96)).

Sin embargo, se observó una sensibilidad baja de la US carotídea para detectar riesgo cardiovascular alto-muy alto en pacientes con riesgo cardiovascular bajo por SCORE_{EULAR}, independientemente de los factores de multiplicación propuestos por el grupo de trabajo de EULAR. Solamente 12 de 96 pacientes (13%) con riesgo cardiovascular bajo por SCORE_{EULAR} tenían CC-GIM > 0,90 mm y / o placas carotídeas.

Los pacientes con un CC-GIM < 0,60 mm y sin placa pueden considerarse como libres de la aterosclerosis (Dessein PH 2005, Veller MG 1993). Por el contrario, una CC-GIM $\geq$ 0,60 mm se puede considerar como marcador inicial de aterosclerosis y la presencia de placa es un fuerte indicador de aterosclerosis avanzada (Dessein PH 2005, Veller MG 1993). Así, volvimos a calcular el estudio usando un CC-GIM $\geq$ 0,60 mm en lugar de > 0,90 mm como marcador de alto o muy alto riesgo cardiovascular. Como era de esperar, siguiendo este procedimiento, el porcentaje de pacientes que se clasificaron como de alto o muy alto riesgo cardiovascular fue mayor en el grupo de pacientes con SCORE_{EULAR} moderado (Tabla 4) que en el grupo de pacientes con SCORE_{EULAR} bajo (tabla 5). Sin embargo, hay consenso en el uso de un valor CC-GIM > 0,90 mm en lugar de > 0,60 mm como valor fuertemente indicativo de la presencia de aterosclerosis y el aumento de riesgo de enfermedad cardiovascular.

4.2.2. DISCUSIÓN

Los resultados encontrados en este estudio apoyan el uso de la US carotídea en la estratificación del riesgo cardiovascular de los pacientes con artritis reumatoide con riesgo cardiovascular moderado estimado por SCORE_{EULAR}. Como se observa en la población general, el rendimiento de la US carotídea para establecer el riesgo cardiovascular en pacientes con SCORE bajo (igual a 0) es bastante menor. Por lo tanto, esta técnica no invasiva está especialmente indicada en pacientes con artritis reumatoide con riesgo cardiovascular moderado según SCORE.

La ACCF/AHA 2010 (American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association) ha destacado que, en la población general, la US carotídea (incluyendo la medición de CC-GIM) es una técnica útil para la evaluación del riesgo cardiovascular en adultos asintomáticos con riesgo cardiovascular moderado (Greenland P 2010). En este sentido, el CC-GIM se ha asociado de forma independiente con el riesgo de futuros eventos coronarios isquémicos e ictus en los individuos de edad mediana y avanzada. Además, el hallazgo de placa aterosclerótica aumentó

el riesgo de enfermedad coronaria futura, independientemente del valor de CC-GIM (Belcaro G 2001).

Estos datos, recogidos de estudios en la población general están en consonancia con nuestros resultados en la artritis reumatoide y enfatizan aún más la capacidad de la presencia CC-GIM patológico y/o placas carotídeas para reclasificar a los individuos del grupo de riesgo cardiovascular moderado en el grupo de riesgo cardiovascular muy alto.

El análisis de nuestros datos confirma que el factor multiplicador del SCORE no aumenta sustancialmente el número de pacientes que cambian de riesgo cardiovascular moderado a riesgo cardiovascular alto o muy alto, de forma similar a lo encontrado en otros estudios en pacientes con artritis reumatoide (Gómez-Vaquero C 2012).

Otro resultado de importancia particular de nuestro estudio fue que más del 60% de los pacientes con artritis reumatoide con riesgo moderado de acuerdo con el SCORE_{EULAR} presentaban placas carotídeas y / o CC-GIM > 0,90 mm .

La presencia de placas carotídeas se ha asociado con manifestaciones extraarticulares y duración prolongada de la enfermedad, incluso en los pacientes con artritis reumatoide seleccionados sin factores de riesgo cardiovascular tradicionales (González-Juanatey C 2003). Además, se ha observado una progresión de CC-GIM en pacientes con artritis reumatoide grave de larga evolución, incluso con tratamiento anti-TNF α (González-Juanatey C 2006), y que la velocidad de progresión de la CC-GIM por unidad de tiempo es proporcional a la duración de la artritis reumatoide (Del Rincón I 2007). Estudios mediante TC con haz de electrones también confirmaron que la CAC es más frecuente en pacientes con artritis reumatoide establecida que en los pacientes con artritis reumatoide temprana y que en controles (Chung CP 2005). También se ha demostrado la asociación de la positividad de anti-CCP con la aparición de eventos cardiovasculares en artritis reumatoide (López-Longo FJ 2009).

Estas observaciones inciden en la necesidad de una evaluación cuidadosa del riesgo cardiovascular en los pacientes con artritis reumatoide con enfermedad grave y de larga duración.

Sin embargo, en este estudio también hemos encontrado una alta frecuencia de anomalías graves en US carotídea en pacientes con artritis reumatoide con SCORE_{EULAR} moderado, con duración de la enfermedad menor de 10 años, con FR y anti -CCP negativos y con ausencia de manifestaciones extraarticulares. Con respecto a esto, algunos estudios han descrito un

aumento de la incidencia de eventos cardiovasculares, incluso al inicio de la artritis reumatoide (Franklin J 2010, Holmqvist ME 2010). La presencia de un estado proinflamatorio crónico, incluso en etapas precoces subclínicas de la enfermedad, puede ser responsable de este elevado riesgo de enfermedad cardiovascular en la artritis reumatoide.

El SCORE_{EULAR} se puede evaluar fácilmente. La determinación de CC-GIM con el software automatizado utilizado en el presente estudio (Naredo E 2011) no es accesible en la mayoría de las Unidades de Reumatología. Sin embargo, la estratificación del riesgo cardiovascular en la práctica clínica se puede realizar utilizando Ecógrafos que se usan de forma habitual para los estudios musculoesqueléticos. Así, incluso sin métodos automatizados para el análisis, la presencia de placas carotídeas se puede determinar fácilmente, mejorando de este modo la estratificación del riesgo cardiovascular en pacientes con artritis reumatoide.

Lamentablemente, muchos clínicos no tienen acceso ni siquiera a la tecnología más básica de US. En estas situaciones, otras herramientas, como el índice tobillo-brazo, que permiten la identificación de pacientes asintomáticos con enfermedad aterosclerótica en la población general, también pueden ser utilizadas en la estratificación del riesgo cardiovascular de pacientes con artritis reumatoide.

En conclusión, a diferencia de la US carotídea, el SCORE_{EULAR} no mejoró significativamente la identificación de pacientes con artritis reumatoide con alto riesgo. Nuestros resultados apoyan la necesidad de utilizar US carotídea en la evaluación de riesgo cardiovascular en los pacientes con artritis reumatoide.

4.2.3. SEPARATA DE ARTICULO 1º (CORRALES A, 2014)

4.2. ARTÍCULO 1º. CAROTID ULTRASOUND IS USEFUL FOR THE CARDIOVASCULAR RISK STRATIFICATION OF PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS: RESULTS OF A POPULATION-BASED STUDY. ANN RHEUM DIS 2014; 73:722-7 (CORRALES A 2014).

DOI: [10.1136/annrheumdis-2012-203101](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-203101)

4.3. ARTÍCULO 2º. CARDIOVASCULAR RISK STRATIFICATION IN RHEUMATIC DISEASES: CAROTID ULTRASOUND IS MORE SENSITIVE THAN CORONARY ARTERY CALCIFICATION SCORE TO DETECT SUBCLINICAL ATHEROSCLEROSIS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS. ANN RHEUM DIS 2013; 72: 1764-70 (CORRALES A 2013)

4.3.1. RESULTADOS

En un subgrupo de 104 pacientes consecutivos de la serie de 370 pacientes, se añadió un estudio con TCMD coronaria a los estudios previos. Las principales diferencias con el grupo general eran que el grupo de TCMD presentaba un discreto aumento de la proporción de varones (20 vs 30%), mayor duración de la enfermedad (9,8 vs 10,8 años), del hábito tabáquico (31 vs 40%), y entre las valoraciones del riesgo cardiovascular, más elevado SCORE-SCORE_{EULAR} (1,83-2,16 vs 2,30-2,78), mayor CC-GIM media (0,71 vs 0,75 mm), mayor proporción de CC-GIM > 0,9 mm (12 vs 16%), mayor proporción de placas carotídeas (53 vs 74%) y en conjunto mayor proporción de pacientes con hallazgos US + (53 vs 75%) (Tabla 1). Estas diferencias pueden ser explicadas por la selección de pacientes para realizar la TCMD (mayor proporción de varones) y porque la indicación depende de la edad, y en general no están indicados en mujeres menores de 50 años y varones menores de 40 años, para evitar en la medida de lo posible la radiación acumulada.

RIESGO SCORE, RIESGO SCORE_{EULAR}, CACS Y HALLAZGOS DE US CAROTÍDEA

Los 104 pacientes fueron estratificados de acuerdo con el índice SCORE (tabla 6).

Cuando se aplicó el factor multiplicador propuesto por EULAR, para el cálculo de SCORE_{EULAR}, solamente 4 pacientes de 70 (5,7%) del grupo de pacientes con riesgo cardiovascular moderado se reclasificaron como riesgo alto / muy alto.

El resultado de TCMD normal (CACS = 0) fue más frecuente en los pacientes con riesgo cardiovascular bajo (SCORE_{EULAR} <1%) (16 de 21; 76,2%) que en el resto de pacientes (SCORE_{EULAR} ≥1%), (25 de 83; 30,1%); OR = 7,4 (IC del 95%: 2,2 a 28,2; p = 0,0001).

En esta serie, nueve pacientes fueron excluidos de los análisis posteriores por presentar diabetes mellitus tipo 2 o insuficiencia renal crónica moderada-grave. Los 95 casos restantes fueron reevaluados con los datos de SCORE, SCORE_{EULAR}, US carotídea y CACS (tablas 7 y 8).

Al aplicar el SCORE_{EULAR}, solamente 3 de los 63 pacientes (4,8%) con riesgo cardiovascular moderado fueron reclasificados a riesgo cardiovascular alto / muy alto. Se encontró una buena correlación entre SCORE_{EULAR} y el CACS (test γ de Goodman-Kruskal = 0,6104, p < 0,001).

La mayoría de los pacientes con un SCORE_{EULAR} bajo (16/21, 76,2%) tuvieron CACS normal (0), y ninguno de ellos presentó un CACS > 100. Además, la mayor parte de los pacientes con un

SCORE_{EULAR} alto o muy alto (12 /14, 85,7%) tuvieron un CACS anormal ($CACS \geq 1$). Incluso entre los pacientes incluidos en el grupo de riesgo cardiovascular moderado, 38 de 60 (63,3%) tenía un CACS anormal (≥ 1) y de ellos 12 pacientes (20%) presentaban una $CACS > 100$.

Por lo tanto, el riesgo cardiovascular bajo (SCORE_{EULAR}) se asoció con un CACS normal, a diferencia del grupo de riesgo cardiovascular moderado (SCORE_{EULAR}) que se asoció a CACS anormal (≥ 1) y hasta un 20% con $CACS > 100$, y del grupo de riesgo cardiovascular alto - muy alto (SCORE_{EULAR}) que se asoció a $CACS > 100$ en una mayor proporción de pacientes (35,7%). Es destacable que los pacientes con riesgo cardiovascular moderado (SCORE_{EULAR}), solo presentan $CACS > 100$ en un 20%, mientras que muestran una alta frecuencia de anomalías graves en US carotídea (85,0%) (Tabla 8).

Tabla 6. Estratificación del riesgo cardiovascular en 104 pacientes con artritis reumatoide sin eventos cardiovasculares, de acuerdo con índices SCORE* y SCORE_{EULAR} † en relación con CACS.

Riesgo Cardiovascular	SCORE*	SCORE _{EULAR} †			
	n	Agatston CACS: 0 n= 41 (%)	Agatston CACS: 1 - 100 n= 42 (%)	Agatston CACS >100-400 n= 12 (%)	Agatston CACS >400 n= 9 (%)
Bajo (< 1%)	21	21 16/21 (76,2)	5/21 (23,8)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)
Moderado (≥ 1% y < 5%)	70	66 22/66 (33,3)	28/66 (42,4)	9/66 (13,6)	7/66 (10,6)
Alto (≥ 5% y <10%)	11	13 2/13 (15,4)	7/13 (53,8)	3/13 (23,1)	1/13 (7,7)
Muy alto (≥ 10%)	2	4 1/4 (25,0)	2/4 (50,0)	0/4 (0,0)	1/4 (25,0)
Alto + muy alto (≥ 5%)	13	17 3/17 (17,7)	9/17 (52,9)	3/17 (17,7)	2/17 (11,7)

SCORE*, Systematic Coronary Risk Evaluation; SCORE_{EULAR} †, SCORE modificado EULAR ; CACS, Coronary Artery Calcification Score

Tabla 7. Estratificación del riesgo cardiovascular en 95 pacientes con artritis reumatoide sin eventos cardiovasculares, sin diabetes mellitus ni insuficiencia renal crónica de acuerdo con índices SCORE* y SCORE_{EULAR} † en relación con CACS.

Riesgo Cardiovascular	SCORE*	SCORE _{EULAR} †			
	n	Agatston CACS: 0 n= 40 (%)	Agatston CACS: 1 - 100 n= 38 (%)	Agatston CACS: >100-400 n= 9 (%)	Agatston CACS: >400 n= 8 (%)
Bajo (< 1%)	21	21 16/21 (76,2)	5/21 (23,8)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)
Moderado (≥ 1% and < 5%)	63	60 22/60 (36,7)	26/60 (43,3)	6/60 (10,0)	6/60 (10,0)
Alto (≥ 5% and <10%)	9	10 1/10 (10,0)	5/10 (50,0)	3/10 (30,0)	1/10 (10,0)
Muy alto (≥ 10%)	2	4 1/4 (25,0)	2/4 (50,0)	0/4 (0,0)	1/4 (25,0)
Alto + muy alto (≥ 5%)	11	14 2/14 (14,3)	7/14 (50,0)	3/14 (21,4)	2/14 (14,3)

SCORE*, Systematic Coronary Risk Evaluation; SCORE_{EULAR} †, SCORE modificado EULAR ; **CACS**, Coronary Artery Calcification Score

Tabla 8 . Estratificación del riesgo cardiovascular en 95 pacientes con artritis reumatoide sin eventos cardiovasculares ni diabetes mellitus ni insuficiencia renal crónica moderada-grave de acuerdo con índices SCORE* y SCORE_{EULAR} †, relacionado con CACS y con US carotídea (CC-GIM y placas).

	SCORE	SCORE _{EULAR}				
Riesgo Cardiovascular		US carotídea				
		CACS*				
	n	CACS: >100 n = 17 (%)	CC-GIM >0,90 mm. n = 14 (%)	Placas carotídeas n = 69 (%)	CC-GIM > 0,90 mm y/o placas carotídeas n = 70 (%)	CC-GIM ≤ 0,9mm y No placas carotídeas n = 25 (%)
Bajo (< 1%)	21	21	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	7/21 (33,3)	14/21 (66,7)
Moderado (≥ 1% y < 5%)	63	60	12/60 (20,0)	8/60 (13,3)	51/60 (85,0)	9/60 (15,0)
Alto (≥ 5% y <10%)	9	10	4/10 (40,0)	5/10 (50,0)	8/10 (80,0)	1/10 (10,0)
Muy alto (≥ 10%)	2	4	1/4 (25,0)	1/4 (25,0)	3/4 (75,0)	1/4 (25,0)
Alto + muy alto (≥ 5%)	11	14	5/14 (35,7)	6/14 (42,8)	11/14 (78,6)	2/14 (14,3)

SCORE*, Systematic Coronary Risk Evaluation; SCORE_{EULAR} †, SCORE modificado EULAR; CACS, Coronary Artery Calcification Score; CC-GIM, grosor intima-media de arteria carótida común; US, Ultrasonografía.

CORRELACIÓN ENTRE CACS Y CC-GIM

El umbral de corte de CC-GIM que se ha asociado con mayor riesgo de eventos cardiovasculares es CC-GIM > 0,90 mm, tanto en la población general como en pacientes con artritis reumatoide (González-Juanatey C 2009, Greenland P 2010). El umbral de corte en el caso del CACS es > 100 (Budoff 2007, Greenland P 2007).

En nuestro estudio, la mayoría de pacientes con CACS normal (0) tenían CC-GIM $\leq$ 0,9 mm (92,5%). La frecuencia de CC-GIM > 0,9 mm estaba aumentada en pacientes CACS anormal ($\geq$ 1) frente a los pacientes con CACS normal (20,0% vs 7,5%) (Tabla 9).

Se encontró una correlación significativa entre CC-GIM y CACS ($p = 0,02$) (Test γ de Goodman–Kruskal = 0,4229; $p = 0,02$).

Tabla 9. Correlación entre CACS y CC-GIM en 95 pacientes con artritis reumatoide.

CACS	CC-GIM	
	$\leq 0,90$ mmn (%)	$> 0,90$ mmn (%)
0	37/40 (92,5)	3/40 (7,5)
1-100	32/38 (84,2)	6/38 (15,8)
101-400	5/9 (55,6)	4/9 (44,4)
> 400	7/8 (88,8)	1/8 (12,5)
≥ 1	44/55 (80,0)	11/55 (20,0)

Correlación entre CACS y CC-GIM: Test de Goodman–Kruskal $\gamma = 0,4229$; $p=0,02$.

CORRELACIÓN ENTRE CACS Y LA PRESENCIA DE PLACAS CAROTÍDEAS

La presencia de placas carotídeas en pacientes con artritis reumatoide se clasificó según los valores de CACS en la TCMD (Tabla 10).

Se encontró una correlación significativa entre el valor del CACS y la presencia de placas carotídeas (γ de Goodman-Kruskal = 0,6375, $p < 0,001$). La correlación se mantuvo estadísticamente significativa cuando los pacientes fueron estratificados de acuerdo con la presencia de placas carotídeas unilaterales o bilaterales (γ de Goodman-Kruskal = 0,5644; $p < 0,001$) (Tabla 11).

La mayoría de pacientes con $\text{CACS} \geq 1$ tenían placas carotídeas (46/55, 83,6%), sobre todo el grupo con $\text{CACS} > 100$, ya que todos presentaron placas carotídeas (17/17). Además, la mayoría de los pacientes con $\text{CACS} > 100$ tenían placas bilaterales, lo que indica la presencia de enfermedad aterosclerótica grave (Tabla 11). Por otro lado, en el grupo de $\text{CACS} = 0$ se detectó un alto número de pacientes con placas carotídeas (23/40; 57,5%).

Por tanto el uso de US carotídea permitió la reclasificación como pacientes de riesgo cardiovascular muy alto de más del 50% de los pacientes que no habrían sido incluidos en esta categoría si la única herramienta para la clasificación hubiera sido el CACS. De forma similar, 29 de 38 (76,3%) de los pacientes con CACS entre 1 y 100 tenían placas carotídeas por lo que fueron reclasificados como pacientes de riesgo cardiovascular muy alto.

Tabla 10. Correlación entre CACS y la presencia de placas carotídeas, y la presencia de placas unilateral o bilateral en 95 pacientes con artritis reumatoide.

CACS	Placas carotídeas	
	No n (%)	Si n (%)
0	17/40 (42,5)	23/40 (57,5)
1-100	9/38 (23,7)	29/38 (76,3)
101-400	0/9 (0,0)	9/9 (100,0)
> 400	0/8 (0,0)	8/8 (100,0)
≥ 1	9/55 (16,4)	46/55 (83,6)

Correlación CACS y placas: Test Goodman-Kruskal $\gamma = 0,6375$; $p < 0,001$.

Tabla 11. Correlación entre CACS y la presencia de placa carotídea, unilateral o bilateral en 95 pacientes con artritis reumatoide.

CACS	Placa carotídea		
	No	Unilateral	Bilateral
0	17	12	11
1-100	9	14	15
101-400	0	1	8
≥ 400	0	1	7

Correlación CACS y placas uni / bilateral : Test Goodman–Kruskal $\gamma = 0,5644$; $p < 0,001$.

MODELO PARA ESTABLECER LA PRESENCIA DE RIESGO CARDIOVASCULAR ALTO/MUY ALTO EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE Y SCORE_{EULAR} MODERADO

El objetivo era establecer si el CACS evaluado mediante TCMD y la US carotídea pueden mejorar la identificación de pacientes con artritis reumatoide con riesgo cardiovascular alto / muy alto en el grupo de riesgo cardiovascular moderado calculado por SCORE_{EULAR}. Para ello, se definió como riesgo cardiovascular alto-muy alto si los pacientes tenían hallazgos US graves (CC-GIM > 0,90 mm y / o placas carotídeas) o un CACS > 100; independientemente de los resultados de SCORE_{EULAR}.

En total, 60 pacientes con artritis reumatoide cumplían las definiciones de riesgo cardiovascular moderado por SCORE_{EULAR} ($\geq 1\%$ y $< 5\%$) (Tablas 7 y 8). Gracias a los hallazgos US graves o CACS > 100, 51 de estos 60 pacientes fueron reclasificados como pacientes con riesgo cardiovascular alto-muy alto. Concretamente, la US carotídea permitió detectar a los 51, mientras que con la TCMD (CACS > 100) solo se reclasificaron a 12 de estos 51 pacientes.

Resumiendo estos resultados, en pacientes con riesgo cardiovascular moderado (por SCORE_{EULAR} $\geq 1\%$ y $< 5\%$), la sensibilidad de hallazgos graves por US carotídea (CC-GIM > 0,90

mm y / o placas) para reclasificar a los pacientes como riesgo cardiovascular alto-muy alto fue de 100%.

Por el contrario, la sensibilidad mostrada por la TCMD (CACS > 100) para reclasificar a los pacientes como riesgo cardiovascular alto-muy alto fue del 23,5%. Por lo tanto, TCMD (CACS) parece ser inferior a US carotídea (CC-GIM o placas) para detectar riesgo cardiovascular alto-muy alto en pacientes con artritis reumatoide y con riesgo cardiovascular moderado calculado por SCORE_{EULAR}.

SENSIBILIDAD PARA ESTABLECER LA PRESENCIA DE RIESGO CARDIOVASCULAR ALTO - MUY ALTO EN LOS PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE UTILIZANDO SCORE_{EULAR}, US CAROTÍDEA O TCMD

Un total de 72 de los 95 pacientes sin diabetes mellitus ni insuficiencia renal crónica moderada-grave cumplían definición para riesgo cardiovascular alto - muy alto (Tabla 12):

- a) SCORE_{EULAR} ≥ 5% o
- b) SCORE_{EULAR} < 5% más uno de los siguientes:
 - a. Hallazgos US carotídea graves (CC-GIM > 0,9 mm y / o placas) o
 - b. CACS > 100.

Se encontró que una CACS > 100 tenía una sensibilidad similar a la observada al uso de índice SCORE_{EULAR} (23,6% y 19,4%, respectivamente). Se observó un ligero aumento en la sensibilidad cuando se asoció un SCORE_{EULAR} > 5%, con la presencia de un CACS > 100 en pacientes con SCORE_{EULAR} < 5% (36,1%; IC al 95%: 25,2 a 48,3).

Curiosamente, la presencia de Hallazgos US carotídeos graves permitió identificar a la mayoría de los pacientes clasificados como riesgo cardiovascular alto - muy alto (70 de 72, sensibilidad del 97,2%; IC del 95%: 90,3-99,7).

Además, el uso de SCORE_{EULAR} > 5% más un SCORE_{EULAR} < 5% y la presencia de hallazgos US carotídeos graves (CMT > 0,9 mm y / o placas carotídeas) permitió la identificación de los 72 pacientes, sensibilidad del 100% (IC del 95%: 95,0 - 100).

Tabla 12. Sensibilidad para establecer la presencia de riesgo cardiovascular alto/muy alto en pacientes con artritis reumatoide sin eventos cardiovasculares, ni diabetes mellitus ni Insuficiencia Renal Grave utilizando SCORE modificado por EULAR, Hallazgos US graves (CC-GIM >0,90 mm o placas carotídeas) o CACS >100.

Modelo	Sensibilidad
Patrón de referencia (gold standard)*	n= 72 / 95
SCORE_{EULAR} > 5%	n= 14 de 72 19,4% (95% CI: 11,1 – 30,5)
CACS>100	n= 17 de 72 23,6% (95% CI: 14,4 – 35,1)
CC-GIM > 0,9 mm y / o	n= 70 de 72
Placas carotídeas	97,2% (95% CI: 90,3 – 99,7)
SCORE_{EULAR} >5% o	n= 26 de 72
SCORE_{EULAR} <5% + CACS>100	36,1% (95% CI: 25,2 – 48,3)
SCORE_{EULAR} > 5% o	n= 72 de 72
SCORE_{EULAR} < 5% + uno de los siguientes :	100% (95% CI: 95,0 – 100)
CC-GIM > 0,9 mm o placa carotídea	

*Patrón oro para riesgo cardiovascular alto/muy alto: SCORE_{EULAR} ≥5% o SCORE_{EULAR} <5% + uno de los siguientes: Hallazgos US graves (CC-GIM >0,90 mm o placas carotídeas) o CACS>100.

EULAR, European League Against Rheumatism; SCORE, Systematic Coronary Risk Evaluation. SCORE_{EULAR}, SCORE modificado por EULAR; CC-GIM, Grosor intima-media de carótida común; CACS, Coronary Artery Calcification Score; US, Ultrasonografía.

4.3.2. DISCUSIÓN

En la evaluación del riesgo cardiovascular en la población general, además de los índices de cálculo del riesgo cardiovascular, se ha recomendado de forma adicional el uso de herramientas no invasivas como la TCMD (con la cuantificación de CACS) y la US carotídea, para determinar la probabilidad de eventos cardiovasculares futuros. A diferencia de la US carotídea, el índice $SCORE_{EULAR}$ no mejora de forma significativa la identificación de pacientes con artritis reumatoide con riesgo cardiovascular alto respecto a SCORE (Corrales A 2014).

En el presente estudio, se comparan por primera vez en pacientes con artritis reumatoide los resultados de CACS y de US carotídea, después de aplicar el factor $SCORE_{EULAR}$.

En el estudio actual, se observó una buena correlación entre el $SCORE_{EULAR}$ y el CACS. También se observó una buena correlación entre CACS y CC-GIM ya que sólo unos pocos pacientes de nuestra serie con CACS = 0 presentaban CC-GIM > 0,90 mm, y la frecuencia de CC-GIM > 0,90 fue mayor entre los pacientes con CACS ≥ 1 .

Sin embargo, varios estudios han demostrado que, en la población general, los resultados de US carotídea y CACS a menudo son discordantes (Folsom AR 2008, Newman AB 2008). De acuerdo con estas observaciones, en nuestro estudio, un número significativo de pacientes con artritis reumatoide sin enfermedad cardiovascular en los que no se detectó aterosclerosis con CACS, presentaban aterosclerosis detectada mediante US carotídea, principalmente placas de ateroma.

La US carotídea evidencia la presencia de placas en un alto número de pacientes artritis reumatoide con CACS 0 o CACS 1-100. Este hallazgo es de particular relevancia, ya que la presencia de hallazgos graves en US carotídea predice eventos cardiovasculares en artritis reumatoide (González-Juanatey C 2009, Evans MR 2011).

El elevado número de casos con hallazgos US carotídeos graves entre los pacientes con riesgo moderado ($SCORE_{EULAR}$) pudiera albergar dudas sobre la posibilidad de que algunos de ellos serían erróneamente sobretratados. Sin embargo, estudios previos han confirmado que el valor de CC-GIM > 0,90 mm indica aterosclerosis y aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular (0,90 mm como valor de corte útil para predecir la presencia de enfermedad arterial coronaria) (Ikeda N 2012).

Las placas carotídeas se asocian estrechamente con enfermedad coronaria y son también predictores de progresión de la enfermedad coronaria (Spence JD 2002).

Al evaluar la correlación entre CACS y placas carotídeas, se encontró que la frecuencia de placas carotídeas era mayor en los pacientes con artritis reumatoide con CACS > 100 que en aquellos con CACS 0 o CACS 1-100. Sin embargo, entre los pacientes con riesgo cardiovascular moderado (por SCORE_{EULAR}), sólo el 20% tenían CACS > 100, mientras que el 85% de ellos presentaban placas en US carotídea. Estos hallazgos indican que en pacientes con artritis reumatoide, la US carotídea es una prueba más sensible que CACS para la detección de aterosclerosis subclínica.

Estos resultados apoyan el uso de la US carotídea como la técnica de imagen de elección para la detección riesgo cardiovascular alto / muy alto en pacientes con artritis reumatoide con riesgo cardiovascular moderado (SCORE_{EULAR}).

El valor de CACS para la detección de aterosclerosis parece muy limitado en este grupo de pacientes, ya que la calcificación arterial representa una etapa tardía de la enfermedad vascular y su ausencia no excluye la presencia de placas no calcificadas "vulnerables".

De acuerdo con nuestras observaciones, en una serie de 118 personas de riesgo bajo, jóvenes o de mediana edad, con 1 o más factores de riesgo cardiovascular, sin síntomas de enfermedad cardiovascular y en seguimiento para prevención primaria, se observó una alta frecuencia de hallazgos graves en US carotídea en individuos con CACS 0 (Lester SJ 2009). Del mismo modo, en otra serie de 136 individuos asintomáticos, sin enfermedad cardiovascular, tras la clasificación del riesgo cardiovascular con FRS, la US carotídea (CC-GIM $\geq$ percentil 75 y/o placas) reclasificó a más pacientes que el CACS (Naqvi TZ 2010). En esta serie, el 52% de individuos con CACS 0 presentaban placas carotídeas (Naqvi TZ 2010). Este porcentaje es similar al observado en nuestra serie, ya que encontramos placas carotídeas en el 57,5 % de los pacientes con artritis reumatoide con CACS 0.

En conclusión, el uso de un SCORE_{EULAR} no permite identificar adecuadamente a pacientes con artritis reumatoide con riesgo cardiovascular alto / muy alto. La US carotídea puede detectar enfermedad vascular subclínica en pacientes con artritis reumatoide con CACS $\leq$ 100. Por lo tanto, la US de carótida parece ser más sensible que el CACS en la estratificación del riesgo cardiovascular de los pacientes con artritis reumatoide.

4.3.3. SEPARATA DE ARTÍCULO 2º (CORRALES A, 2013)

4.3. *ARTÍCULO 2º. CARDIOVASCULAR RISK STRATIFICATION IN RHEUMATIC DISEASES: CAROTID ULTRASOUND IS MORE SENSITIVE THAN CORONARY ARTERY CALCIFICATION SCORE TO DETECT SUBCLINICAL ATHEROSCLEROSIS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS. ANN RHEUM DIS 2013; 72: 1764-70 (CORRALES A 2013)*

DOI: [10.1136/annrheumdis-2013-203688](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-203688)

4.4. ARTÍCULO 3º. CAROTID ARTERY PLAQUE IN WOMEN WITH RHEUMATOID ARTHRITIS AND LOW ESTIMATED CARDIOVASCULAR DISEASE RISK: A CROSS-SECTIONAL STUDY. ARTHRITIS RES THER. 2015; 17(1):55 (CORRALES A 2015)

4.4.1. RESULTADOS

En el artículo primero (Corrales A 2014), encontramos que la mayoría de pacientes con artritis reumatoide y riesgo cardiovascular moderado evaluados mediante SCORE_{EULAR} presentan placa en la arteria carótida. Estos datos apoyan la indicación para realizar una US carótidea futura en estos pacientes con artritis reumatoide, con el objeto de establecer su riesgo cardiovascular real.

En aquel momento, en el grupo de artritis reumatoide y riesgo cardiovascular bajo (SCORE < 1), la prevalencia de la presencia de placa carótidea (ateroclerosis subclínica, riesgo cardiovascular muy alto) era baja, concretamente del 13% (12/96) (Corrales A 2014). Por razones de rentabilidad (coste-efectividad), de falta de medios y de tiempo, no se puede realizar US carótidea a todos estos pacientes y su indicación debe ser priorizada.

En un momento posterior de nuestro estudio, con un número mayor de pacientes para analizar, nos propusimos determinar las características fenotípicas de los pacientes con artritis reumatoide y riesgo cardiovascular bajo, que potencialmente pueden predecir la presencia de placa carótidea.

Esto nos permitiría identificar a aquellos pacientes que se puedan beneficiar de la US carótidea, en un intento de mejorar su estratificación de riesgo cardiovascular, y así intentar un control más estricto de los factores de riesgo cardiovascular.

En este artículo (Corrales A 2015), se estudia una cohorte relativamente grande de mujeres con artritis reumatoide y un riesgo de eventos cardiovasculares bajo según el índice SCORE, y tiene como objetivo identificar las características fenotípicas que pueden predecir la potencial presencia de placa carótidea en estos pacientes.

CARACTERÍSTICAS GENERALES

En el grupo de 144 mujeres con artritis reumatoide sin eventos cardiovasculares, sin diabetes mellitus ni enfermedad renal, y con SCORE = 0, la edad y la duración de la enfermedad (media $\pm$ DE) fueron $44,8 \pm 11,7$ y $8,2 \pm 7,7$ años, respectivamente. La positividad de FR y / o anti-CCP se observó en 82 (57%) casos y 24 (17%) presentaron manifestaciones extra-articulares.

En este grupo de 144 mujeres con artritis reumatoide, 35 pacientes presentaban placas carotídeas (24,3%), unilaterales en 21 (60%) y bilaterales en 14 (40%). Sólo se demostró CC-GIM > 0,9 mm en una paciente (1%), la cual presentaba además placa carotídea.

Las principales diferencias entre la cohorte de 370 pacientes y el subgrupo de 144 mujeres con artritis reumatoide y SCORE 0 eran, además de la frecuencia del género, la edad (58,9 vs 44,8 años) y diferencias asociadas a la selección del SCORE 0 (menor CC-GIM media, menor proporción de CC-GIM > 0,9 mm y menor presencia de placas carotídeas). Además presentaban una menor duración de la enfermedad (8,2 años), y una menor proporción de FR y/o anti-CCP positivos (57%), y menor TAS y Colesterol total (Tabla 1).

CARACTERÍSTICAS REGISTRADAS DE LOS PACIENTES CON Y SIN PLACA (REGRESIÓN LOGÍSTICA UNIVARIANTE)

Las características clínicas y los factores de riesgo cardiovascular potenciales se compararon en dos grupos, pacientes con y sin placa carotídea. Los resultados se muestran en la Tabla 13.

Los pacientes con placa carotídea presentaban mayor edad, aparición más tardía de la artritis reumatoide, hipertensión arterial y dislipemia más prevalente, mayor concentración de colesterol-total, LDL-C y triglicéridos; y fueron tratados más frecuentemente con fármacos con acción cardiovascular (estatinas y antihipertensivos). Además, presentaban peor control de la presión arterial, y ninguno de ellos presentaba un control lipídico adecuado para su riesgo cardiovascular real (LDL-C < 1,8 mmol/l) (Perk J 2012).

Respecto a las características de la artritis reumatoide, los pacientes con placa presentaban una mayor exposición a prednisona y a DMARDs sintéticos.

El número de factores EULAR modificadores de SCORE fue similar en pacientes con y sin placa carotídea; concretamente, se contabilizaron 2 o 3 factores EULAR presentes en 28,5% y en 25,7% de pacientes con y sin placa, respectivamente (Tabla 14).

De todas las características analizadas, solamente 7 se relacionaron de forma independiente con la presencia de placa en el Análisis Univariante (edad, la concentración de colesterol total, TAS, el uso de un agente antihipertensivo, el uso de estatinas, el número de DMARDs utilizados y el uso histórico de prednisona).

Tabla 13. Características de 144 mujeres con artritis reumatoide y SCORE 0, y su asociación con placa.

Variables	PLACA		OR (95% IC)	P
	Ausente (n= 109)	Presente (n= 35)		
Demográficas				
Edad (años)	42,4 (9,5)	52,1 (5,7)	1,17 (1,09-1,25)	<0,001
FRCV Clásicos				
Hipertensión	14,7	31,4	2,66 (1,09-6,53)	0,01
TAS (mm Hg)	120 (13)	127 (16)	1,04 (1,01-1,07)	0,01
TAD (mm Hg)	76 (8)	78 (7)	1,04 (0,99-1,10)	0,09
Dislipemia	22,0	40,0	2,36 (1,04-5,37)	0,04
Colesterol total (mmol/l)	5,0 (0,9)	5,5 (0,9)	1,80 (1,19-2,74)	0,006
LDL-C (mmol/l)	2,09 (0,8)	3,2 (0,7)	1,01 (1,00-1,03)	0,03
HDL-C (mmol/l)	1,7 (0,9-4,1)	1,7 (1,0-4,1)	1,01 (0,99-1,03)	0,4
Índice Colect / HDL-C	2,9 (1,5-5,7)	3,0 (1,9-5,7)	1,36 (0,85-2,18)	0,2
Trigliceridos (mmol/l)	0,8 (0,4-2,2)	0,8 (0,4-4,3)	1,01 (1,00-1,02)	0,04
Índice Trigliceridos/HDL-C	1,0 (0,4-5,5)	1,1 (0,3-10,0)	1,28 (0,91-1,82)	0,1
Tabaquismo (H ^a)	53,2	54,3	1,04 (0,48-2,26)	0,9
Tabaquismo Actual	31,2	28,6	0,88 (0,38-2,05)	0,8
IMC (kg/m ²)	24,4 (15,2-48,7)	24,7 (18,4-48,2)	1,06 (1,00-1,13)	0,06
Historia Familiar de Enfermedad CV precoz	25,2	8,6	1,03 (0,94-1,13)	0,6
Control FRCV				
TA < 140/90	89,9	74,3	0,32 (0,12-0,87)	0,02
LDL-C < 1,8 mmol/l	5,6	0	1,03 (0,88-1,21)	0,7
Fármacos CV				
Antihipertensivos	10,0	28,6	3,56 (1,35-9,41)	0,01
Estatinas	6,4	20,0	3,64 (1,17-11,36)	0,02

Características AR	Edad inicio (a)	34,4 (11,0)	43,3 (11,2)	1,08 (1,04-1,13)	< 0,001
	Duración (a)	5,5 (0,3-31,8)	4,8 (0,3-39,0)	1,01 (0,96-1,06)	0,6
	FR y/o a-CCP (+)	60,6	45,7	0,55 (0,25-1,19)	0,1
	DAS-28	2,9 (1,23)	3,1(1,35)	1,10 (0,82-1,48)	0,5
	Artritis erosiva	35,2	31,4	1,03 (0,87-1,24)	0,7
	Manif. extra-articulares	15,6	14,3	0,79 (0,27-2,32)	0,7
Marcadores de inflamación	PCR (mg/L)	1,0 (0,2-37,0)	1,0 (0,2-65,0)	1,02 (0,97-1,07)	0,4
	VSG (mm/h)	10 (1-39)	8 (2-54)	1,00 (0,97-1,04)	0,8
Fármacos para AR	DMARD Sintético Actual	97,2	100	2,55 (0,22-29,65)	0,5
	DMARD Sintético H^a (nº)	2 (0-5)	2 (1-7)	1,46 (1,08-1,98)	0,01
	Biológico Actual	42,2	34,3	0,72 (0,32-1,59)	0,4
	Biológico H^a (nº)	0,6 (0,9)	0,8 (1,5)	1,15 (0,82-1,63)	0,4
	Prednisona H^a (Si)	76,1	94,3	5,17 (1,15-23,32)	0,03
	AINES H^a (Si)	93,6	88,6	0,53 (0,44-1,96)	0,3

Resultados expresados como media (DE), mediana (rango) o proporciones, según sea lo apropiado. Datos analizados con Modelos de Regresión Logística.

SCORE, Systematic COronary Evaluation Score ; n, numero ; OR, odds ratio; IC, intervalo de confianza ; CV, cardiovascular; TAS, tensión arterial sistólica ; TAD, tensión arterial diastólica, LDL, low-density lipoprotein ; HDL, high-density lipoprotein; ECV, enfermedad cardiovascular ; FRCV, factores de riesgo cardiovascular ; IMC, índice de masa corporal, AR, artritis reumatoide ; FR, factor reumatoide; a-CCP, anti-péptido cíclico citrulinado ; DAS28, Disease Activity Score de 28 articulaciones , H^a, histórico ; AINES : Antiinflamatorios no esteroideos ; DMARDs, Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs.

Tabla 14. Factores modificadores de EULAR en 113 mujeres con artritis reumatoide y SCORE 0, y su asociación con placa carotídea.

Variables		PLACA		OR (95% IC)	P
		Ausente	Presente		
		(n= 94)	(n= 19)		
Factores Modificadores EULAR*		1,1 (0,8)	0,9 (0,9)	0,80 (0,50-1,29)	0,4
FRCV Clásicos	n = 0	24,8	40,0		
	n = 1	49,5	31,5		
	n = 2	20,2	20		
	n = 3	5,5	8,5		
	n = 0 o 1	74,3	71,5		
	n = 2 o 3	25,7	28,5		

Resultados expresados como media (DE), mediana (rango) o proporciones, según sea lo apropiado. Datos analizados con Modelos de Regresión Logística

*Factores Modificadores EULAR incluyen: Duración de la enfermedad >10 años, factor reumatoide y/ o anti-péptido cíclico citrulinado positivos o/ y manifestaciones extra-articulares.. n, número; OR, odds ratio; IC, intervalo de confianza; FRCV, factores de riesgo cardiovascular; EULAR, European League Against Rheumatism..

ASOCIACIÓN INDEPENDIENTE DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES Y LA PRESENCIA DE PLACA CAROTÍDEA

Las 7 características que se relacionaron de forma independiente con la presencia de placa de ateroma en el análisis Univariante se sometieron a un nuevo análisis en un modelo de Regresión Logística Multivariante Inversa (por pasos atrás). De ellas 2 fueron retiradas por pasos hacia atrás (presión arterial sistólica y el uso de un agente antihipertensivo). El resto de las características se analizaron en el modelo de regresión logística multivariable (Tabla 15), y de ellas solamente la edad, el número de DMARDs utilizados y la concentración de colesterol total se asociaron de forma independientemente con placa, con unos odds ratios (IC del 95%) de 1,15 (1,07-1,24; $P < 0,0001$), 1,51 (1,05-2,17; $P = 0,03$) y 1,66 (1,00-2,73; $P = 0,04$), respectivamente. El uso de prednisona y de estatinas no se asoció con la presencia de placa.

La sensibilidad, especificidad, VPP, VPN y la predicción correcta del Modelo de Regresión fueron de 51,4%, 91,7%, 66,7%, 85,5% y 81,9%, respectivamente.

La sustitución de la variable de TAS por la variable hipertensión en el modelo de la Tabla 15 no modificaba los resultados (datos no presentados).

Tabla 15. Modelo de Regresión Logística por pasos atrás para placa.

		OR (IC 95%)	P
Variables	Edad (años)	1,15 (1,07-1,24)	< 0,0001
	DMARDs Sintéticos H^a (nº)	1,51 (1,05 -2,17)	0,03
	Colesterol total (mmol /l)	1,66 (1,00-2,74)	0,04
	Estatinas Actual	3,55 (0,93-13,52)	0,06
	Prednisona H^a (Si)	3,77 (0,72-19,69)	0,1
Clasificación	Sensibilidad (%)	51,4%	
	Especificidad (%)	91,7%	
	VPP (%)	66,7%	
	VPN (%)	85,5%	
	Predicción correcta (%)	81,89%	

Las variables Tensión Arterial Sistólica (TAS) y Uso de Fármacos Antihipertensivos se eliminaron por eliminación hacia atrás. OR, odds ratio; IC, Intervalo de confianza ; DMARDs : Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs. VPP, valor predictivo positivo. VPN, valor predictivo negativo.

Con el análisis de la curva ROC y el cálculo de AUC (Área bajo la Curva) ROC de estas 3 características de los pacientes, se observó que la edad (AUC= 0,807; P < 0,0001) y la concentración de colesterol total (AUC = 0,679; p = 0,001) se asociaron significativamente con la presencia de placa (Figura 2), al contrario que el número de DMARDs sintéticos utilizados que no se correlacionó de forma significativa con placa (AUC = 0,599 y P = 0,08) (Figura 3).

Con este análisis se estimó la exactitud de la edad y de la concentración de colesterol total para predecir la presencia de placa carotídea.

Para determinar los valores óptimos de corte para la edad y la concentración de colesterol total que se asocian a la presencia de placa entre pacientes no tratados con fármacos cardiovasculares, se calculó el índice de Youden (Youden WJ 1950). Los valores obtenidos y sus correspondientes sensibilidad, especificidad, VPP y VPN (calculados a partir de teorema de Bayes (Karimollah HT 2013)), se muestran en la Tabla 16. La sensibilidad, especificidad y valor predictivo negativo fueron 74%, 75% y 90% para la edad > 49,5 años, y 63%, 70% y 86% para la concentración de colesterol total > 5,4 mmol / l, respectivamente.

Para el número de DMARDs sintéticos utilizados, no se calculó el valor de corte óptimo y su correspondiente sensibilidad, especificidad, VPP y VPN.

Los bajos VPP obtenidos en el análisis actual, 24% y 22% para la edad y el colesterol total, respectivamente, eran lo esperado, ya que la prevalencia global de la placa era numéricamente pequeña (24,3%) en este grupo, a pesar de ser clínicamente relevante.

Sin embargo, la prevalencia de placa aumentó al 37,5% en los pacientes con edad > 49,5 años y / o concentración de colesterol total > 5,4 mmol / l (n = 80; 55,6 %). Por el contrario, la prevalencia de la placa carotídea fue sólo del 7,8% en los pacientes con edad ≤ 49,5 años y concentración de colesterol total ≤ 5,4 mmol/l (n = 64; 44,4%).

Figura 2. Curvas ROC para predecir la presencia de placa, con la edad y con la concentración de colesterol total.

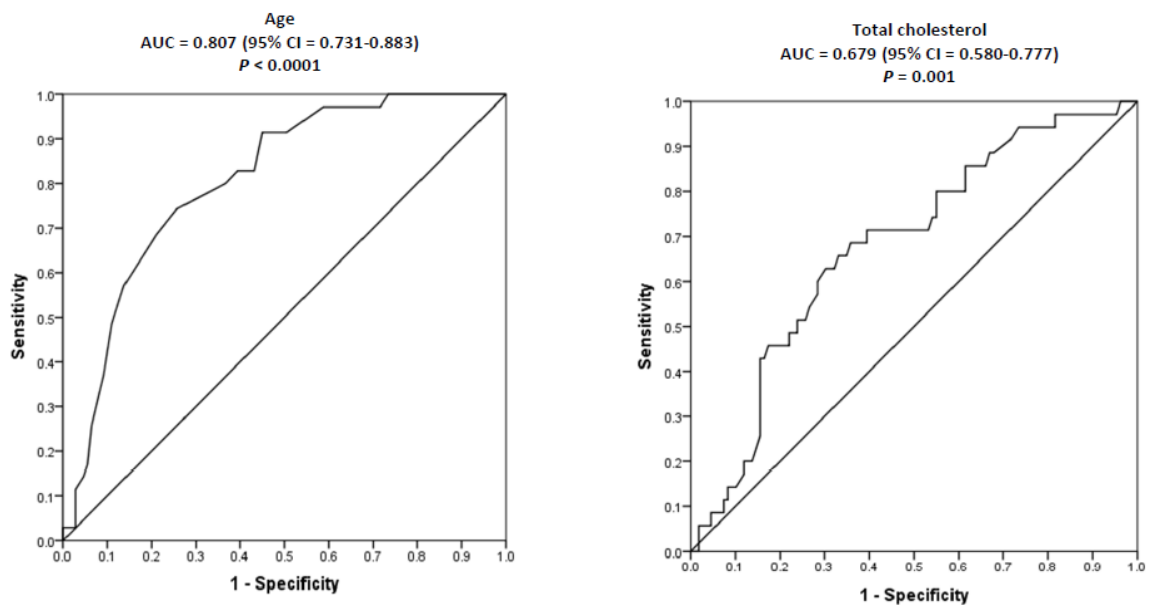


Figura 3. Curva ROC para predecir la presencia de placa con el número de DMARDs utilizados.

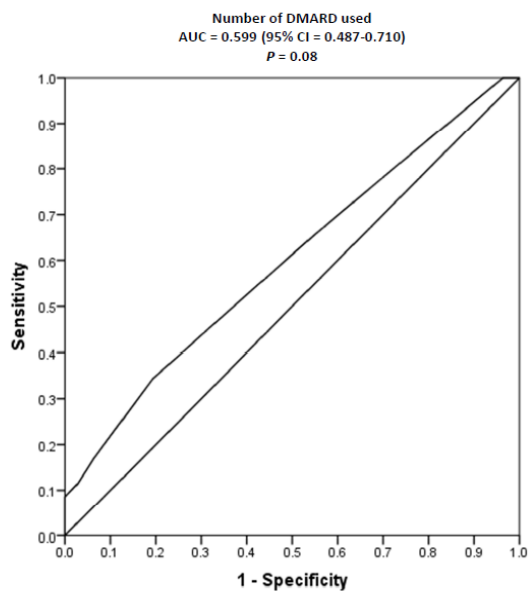


Tabla 16. Valores de punto de corte óptimos en curvas ROC para edad y concentración de colesterol total, con sus características correspondientes en pacientes con artritis reumatoide.

Variables	Punto de Corte	Sensibilidad(%)	Especificidad (%)	VVP(%)	VVN(%)
Edad	49,5 años	74	75	24	90
Colesterol total	5,4 mmol/l	63	70	22	86

VPP, valor predictivo positivo.; VPN, valor predictivo negativo.

4.4.2. DISCUSIÓN

En este estudio, aproximadamente una de cada 4 mujeres con artritis reumatoide y un riesgo cardiovascular bajo (determinado por SCORE 0), presentan en realidad enfermedad aterosclerótica, lo cual representa un riesgo cardiovascular muy alto.

En la población general, los varones experimentan eventos cardiovasculares a una edad más temprana que las mujeres, lo cual está representado en la ecuación SCORE (Perk J 2012). En concordancia con estos datos, en nuestro estudio, el 96% de los pacientes con artritis reumatoide y riesgo cardiovascular bajo por SCORE eran mujeres. Ninguno de los 6 varones que participaron en este estudio presentaba placa carotídea.

Nuestros resultados muestran que en mujeres con artritis reumatoide, el riesgo cardiovascular bajo estimado mediante SCORE no se traduce necesariamente en ausencia de aterosclerosis. Esto apoya los resultados de otros estudios recientes que evidencian la necesidad de mejorar la estratificación del riesgo cardiovascular en la artritis reumatoide (González-Gay MA 2007, Crowson CS 2011, Corrales A 2014, Dessein PH 2007, Solomon DH 2012, Dessein PH 2013, del Rincon ID 2005, Gabriel SE 2008).

Los resultados del presente estudio indican que, en las mujeres con artritis reumatoide con riesgo cardiovascular bajo calculado mediante SCORE, la edad y la concentración de colesterol total deben considerarse parámetros útiles para determinar cuáles de estos pacientes podrían presentar mayor riesgo de aterosclerosis subclínica. De hecho, la edad > 49,5 años y la concentración de colesterol total > 5,4mmol/L predijeron la presencia de placa con una sensibilidad y VPN de 74% y 63% y 90% y 86%, respectivamente. En concreto, más de un tercio

de pacientes (37,5%) con edad > 49,5 años y / o una concentración de colesterol total > 5,4 mmol / l (> 201 mg/dl), presentaban placa carotídea.

La placa carotídea se ha asociado de forma independientemente con mayor tasa de incidencia de eventos cardiovasculares en los pacientes con artritis reumatoide. Es preciso plantearse, en futuros estudios, la indicación de la realización de una US carotídea como estrategia para una correcta estratificación del riesgo cardiovascular en los pacientes con artritis reumatoide con riesgo cardiovascular bajo estimado por SCORE, en particular en pacientes con edad > 49,5 años y / o una concentración de colesterol total > 5,4 mmol / l.

Este planteamiento podría reducir la tasa de eventos cardiovasculares futuros, ya que detectaríamos a pacientes con riesgo cardiovascular muy alto no evidenciado por otros medios, los cuales requieren un manejo más intensivo de riesgo cardiovascular con un objetivo de LDL-C < 1,8 mmol / l (< 70 mg/dl) (Perk J 2012).

En el presente estudio, ninguno de los pacientes con placa carotídea presentaba un control lipídico adecuado y el 25,7% de ellos no presentaban un control adecuado de la presión arterial, a diferencia de los pacientes que los que no tienen aterosclerosis subclínica que no presentaban un control adecuado de la tensión arterial en un 10,1%. Teniendo en cuenta todos estos datos, además de un control estricto de la actividad de la artritis reumatoide que ha sido ampliamente documentado, nuestros resultados enfatizan la necesidad de un control más estricto de los factores de riesgo cardiovascular, en al menos una proporción clínicamente relevante de pacientes con artritis reumatoide con riesgo cardiovascular bajo de acuerdo con SCORE.

En general, en pacientes jóvenes con artritis reumatoide, las características de la enfermedad y los factores de riesgo cardiovascular no tradicionales están más fuertemente asociados con la aterosclerosis que los factores de riesgo cardiovascular tradicionales (del Rincon ID 2005). Esto contrasta con nuestros hallazgos, particularmente entre las mujeres relativamente jóvenes con artritis reumatoide, en las que son la edad y la concentración de colesterol total en lugar de las características de la artritis reumatoide, las que más consistentemente se asociaron con la presencia de placa. Esta discrepancia puede deberse a un riguroso control de la actividad de la artritis reumatoide en la cohorte estudiada, que presentaba una baja actividad media de la enfermedad (DAS28 medio de 3,1) (Fransen J 2005).

Este estudio presenta por primera vez datos sobre los posibles factores predictores de la presencia de placa en los pacientes con artritis reumatoide y riesgo cardiovascular bajo estimado por SCORE.

En este contexto, estudios recientes en pacientes sin artritis reumatoide han revelado una importante prevalencia de placa carotídea, de 34 a 59%, en pacientes con riesgo cardiovascular bajo estimado por la ecuación de Framingham (Lester SJ 2009, Naqvi TZ 2010). Además, aproximadamente un 40% de las personas con SCORE bajo presentan placa coronaria detectada mediante TCMD, y en este caso la placa coronaria también estaba más relacionada con factores de riesgo cardiovascular tradicionales (Canpolat U 2012).

Recientemente se ha publicado que, en mujeres con artritis reumatoide, la enfermedad activa se relacionaba con niveles reducidos de la subfracción HDL-2 (Arts E 2012), la cual se asocia más estrechamente con riesgo de enfermedad cardiovascular que la concentración total del HDL-C (Maeda S 2012). El papel de la disminución de la producción HDL- 2 en la aterosclerosis entre las mujeres con artritis reumatoide con riesgo cardiovascular bajo estimado por SCORE debe ser el objeto de futuros estudios.

Nuestros resultados se obtuvieron a partir de un único centro y sólo en pacientes de raza blanca. Los hallazgos del presente estudio deben ser validados en otros grupos de población. En este sentido, la prevalencia de FR y de a-CCP positivos fue relativamente baja, 56,9%, lo cual puede haber contribuido a la falta de asociación de las características de la artritis reumatoide con la presencia de placa carotídea.

Cabe destacar que en el artículo primero, con un total de 370 pacientes consecutivos (Corrales A 2014), la prevalencia de placa en el subgrupo de SCORE 0 fue sólo del 13%. Al continuar con el reclutamiento de pacientes, en este artículo 3º (Corrales A 2015), se incluyeron 180 pacientes adicionales consecutivos (un total de 550 pacientes consecutivos), con un subgrupo de 144 mujeres con SCORE 0, en los que la prevalencia de placas casi se ha duplicado (24%). No sabemos la causa de esta discrepancia, ya que nuestra estrategia de reclutamiento se ha mantenido en el tiempo.

Dado que el objetivo principal del presente estudio fue identificar posibles predictores de alto riesgo de aterosclerosis en pacientes con riesgo cardiovascular bajo estimado por SCORE, el aumento de prevalencia de la presencia de placa carotídea en el tiempo entre estos 2 artículos, refuerza aún más la necesidad de validación externa.

4.4.3. SEPARATA DE ARTÍCULO 3º (CORRALES A 2015)

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Carotid artery plaque in women with rheumatoid arthritis and low estimated cardiovascular disease risk: a cross-sectional study

Alfonso Corrales¹, Patrick H Dessein^{2,5*}, Linda Tsang², Trinitario Pina¹, Ricardo Blanco¹, Carlos Gonzalez-Juanatey³, Javier Llorca⁴ and Miguel A Gonzalez-Gay^{1,2}

Abstract

Introduction: We previously reported that most patients with rheumatoid arthritis (RA) and moderate cardiovascular disease (CVD) risk according to the Systematic COronary Evaluation score (SCORE) experience carotid artery plaque. In this study, we aimed to identify patient characteristics that can potentially predict carotid plaque presence in women with RA and a concurrent low CVD risk according to the SCORE.

Methods: A cohort of 144 women with an evaluated low risk of CVD (SCORE value of zero) was assembled amongst 550 consecutive patients with RA that underwent CVD risk factor recording and carotid artery ultrasound. Participants had no established CVD, moderate or severe chronic kidney disease, or diabetes. We assessed carotid plaque(s) presence and its associated patient characteristics.

Results: Carotid artery plaque was present in 35 (24.3%) of women with RA. Age, the number of synthetic disease-modifying agents (DMARDs) and total cholesterol concentrations were independently associated with plaque in multivariable stepwise backward regression analysis (odds ratio (95% confidence interval) = 1.15 (1.07 to 1.24), $P < 0.0001$, 1.51 (1.05 to 2.17), $P = 0.03$ and 1.66 (1.00 to 2.73) $P = 0.04$), respectively). The area under the curve (AUC) of the receiver operating curve (ROC) for the association with plaque was 0.807 ($P < 0.0001$), 0.679 ($P = 0.001$) and 0.599 ($P = 0.08$) for age, total cholesterol concentrations and number of synthetic DMARDs used, respectively. The optimal cutoff value in predicting plaque presence for age was 49.5 years with a sensitivity and specificity of 74% and 75%, respectively, and for total cholesterol concentration, it was 5.4 mmol/l with a sensitivity and specificity of 63% and 70%, respectively. The plaque prevalence was 37.5% in patients ($n = 80$; 55.6%) with age >49.5 years or/and total cholesterol concentration of >5.4 mmol/l, respectively, compared to only 7.8% in those ($n = 64$; 44.4%) with age ≤ 49.5 years or/and total cholesterol concentration of ≤ 5.4 mmol/l, respectively.

Conclusions: Approximately one-third of women with RA who experience a low SCORE value and are aged >49.5 years or/and have a total cholesterol concentration of >5.4 mmol/l, experience high-risk atherosclerosis, which requires intensive CVD risk management.

* Correspondence: dessein@telkomsa.net

²Cardiovascular Pathophysiology and Genomics Research Unit, School of Physiology, Faculty of Health Sciences, University of the Witwatersrand, 7 York Road, Parktown 2193, Johannesburg, South Africa

⁵School of Physiology, University of the Witwatersrand, 7 York Road, Parktown 2193, Johannesburg, South Africa

Full list of author information is available at the end of the article

Introduction

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory disease that enhances the risk of atherosclerotic cardiovascular event rates to a similar extent as type 2 diabetes [1]. Traditional risk factors do not fully explain the increased cardiovascular disease (CVD) risk in RA [2]. In fact, traditional risk factors and disease characteristics, in particular high-grade inflammation, associate overall additively and as strongly with atherosclerosis and incident CVD event rates in RA [3-5].

The European League Against Rheumatism (EULAR) recently reported recommendations for CVD risk management in inflammatory arthritis including RA [1]. This comprised risk stratification based on the Systematic COronary Evaluation Score (SCORE), a multiple major traditional risk factor equation, together with the use of a multiplier of 1.5 when two of three criteria were met; the latter consisted of a disease duration >10 years, rheumatoid factor or/and anticyclic citrullinated peptide positivity and the presence of severe extra-articular manifestations, thereby providing a modified (m) SCORE in patients with RA. However, the mSCORE can underestimate the actual CVD risk in patients with RA [6,7].

Carotid artery plaque as identified by ultrasound represents very high CVD risk [8,9] and indeed strongly predicts incident cardiovascular event rates in both non-RA and RA subjects [8-10]. Accordingly, the recent European CVD prevention guidelines [8] recommend risk management that includes the use of cardiovascular drugs, as in secondary prevention, with a low-density lipoprotein (LDL) cholesterol target of <1.8 mmol/l, in persons with carotid artery plaque [8]. Carotid ultrasound is particularly indicated in non-RA subjects at moderate risk

of CVD [8]. In this regard, we recently documented that amongst RA patients with an mSCORE value of ≥ 1 and <5 that reflects moderate CVD risk, as many as 63% had carotid artery plaque [11].

Advancing age contributes substantially to calculated mSCORE values in individual persons [1,8] whereas disease characteristics rather than traditional risk factors are reportedly most strongly associated with atherosclerosis, especially in young patients with RA [12]. It is therefore conceivable, and was indeed confirmed, that in patients with RA and a concurrent low predicted cardiovascular event rate as estimated by SCORE, that is, when the respective calculated value is zero, atherosclerosis that represents high CVD risk can be present [11]. Phenotypic characterization of such patients is required in determining which of these can benefit from carotid ultrasound in an attempt to enhance their CVD stratification or/and more intensive cardiovascular risk factor management. In the present study, we therefore aimed to identify patient characteristics that can predict potential plaque presence in a relatively large cohort of women with RA and a concurrent low CVD risk according to the SCORE.

Methods

Patients

A total of 150 patients with RA and a SCORE of zero were recruited at the Hospital Universitario Marques de Valdecilla in Santander, Spain. As shown in Figure 1, participants originated in a group of 550 consecutive patients without established CVD (ischemic heart disease, cerebrovascular accident, peripheral arterial disease or/and heart failure) that underwent cardiovascular risk factor recording and carotid ultrasound as previously reported [11]. In

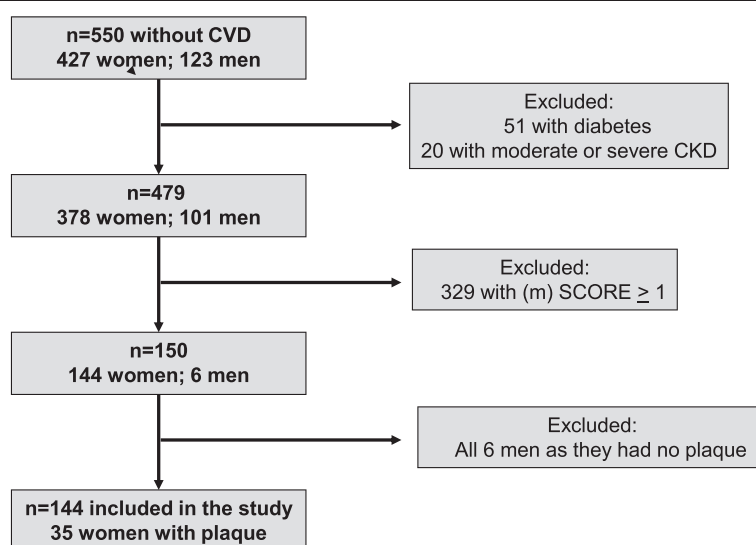


Figure 1 Flowchart of patients included in the study. CKD, chronic kidney disease; CVD, cardiovascular disease; (m) SCORE, (modified) Systematic COronary Risk Evaluation; n, number.

the present study, we also excluded patients with type 1 diabetes, type 2 diabetes and moderate (estimated glomerular filtration rate = 30 to 59 ml/min/1.73 m²) or severe chronic kidney disease (estimated glomerular filtration rate <30 ml/min/1.73 m²) as these comorbidities represent high or very high CVD risk [8,11]. All patients in our ongoing study on CVD risk in RA meet the 1987 American College of Rheumatology [13] as well as the 2010 classification criteria for RA [14]. As all patients were enrolled at the same single center (see above), ethics' approval was required and hence obtained from the Ethics Committee of Cantabria for Hospital Universitario de Valdecilla in Santander (Spain), and not from the other centers that some of the authors belonged to. Each participant gave written informed consent.

Cardiovascular risk factors

Recorded patient characteristics are shown in Table 1. Conventional CVD risk factors were defined using previously reported methods by us [15]. Based on age, sex, smoking status, systolic blood pressure, total cholesterol and high-density lipoprotein (HDL) cholesterol concentrations, the SCORE was calculated to determine the 10-year risk of fatal CVD in a European population at low CVD risk, as recommended in persons living in Spain [8,11]. Since only patients with a SCORE of zero were included in the present study, calculation of the mSCORE as recommended by EULAR in RA patients [1], was not performed.

Recorded cardiovascular drugs included antihypertensive agents and statins. Extra-articular manifestations comprised nodular disease, Felty's syndrome, pulmonary fibrosis, rheumatoid vasculitis and secondary Sjogren's syndrome [11].

Carotid ultrasound

Arterial atherosclerotic plaques in the extracranial carotid tree were identified using the commercially available scanner, Mylab 70 Esaote (Genoa, Italy) equipped with a 7 to 12 MHz linear transducer and the automated software-guided technique radio frequency-Quality Intima Media Thickness in real-time (QIMT, Esaote, Maastricht, The Netherlands) was used [11]. Carotid artery plaque was identified as recommended in the Mannheim consensus, that is when a focal structure that encroaches into the arterial lumen of at least 0.5 mm or 50% of the surrounding intima-media thickness (IMT) value or demonstrates a thickness of >1.5 mm as measured from the media-adventitia interface of the intima-lumen interface, is present [16].

All assessments were made on the same day in each patient.

Data analysis

Results are expressed as mean (standard deviation (SD)), median (range) or proportions as appropriate.

The associations of recorded patient characteristics with plaque were first assessed using univariate logistic regression models; characteristics that were found to be related to atherosclerosis were subsequently entered in a multivariable stepwise backward conditional logistic regression model.

For characteristics that were independently associated with atherosclerosis, sensitivity versus false positive frequency (1-specificity) for predicting plaque presence was analyzed employing receiver operating characteristic (ROC) curves. The predictive accuracy of recorded characteristics was evaluated by the area under the curve (AUC). To determine the optimal cutoff value of baseline characteristics in predicting plaque presence, we calculated the Youden index using the following formula: sensitivity + specificity – 1, with the maximum obtained value corresponding to the optimal cutoff point [17]. We also calculated the negative and positive predictive values based on Bayes' theorem as follows: positive predictive value = prevalence (p) × sensitivity/[p × sensitivity + (1 – p) × specificity] and negative predictive value = (1 – p) × specificity / [p × (1 – sensitivity) + (1 – p) × specificity] [18].

Statistical computations were made using the GB Stat program (Dynamic Microsystems, Inc., Silver Spring, MD, USA) and SPSS software, version 21 (IBM Corp., Armonk, NY, USA).

Results

Of the initially recruited 150 patients with a SCORE of zero, 144 (96%) were women (Figure 1), 35 (24.3%) of whom had carotid artery plaque that was unilateral and bilateral in 21 (60%) and 14 (40%) of them, respectively. A carotid IMT of >0.900 mm was observed in only one (0.7%) patient who further had concurrent plaque. As none of the six participating men had carotid plaque, these were excluded from subsequent analysis. Amongst female participants, mean (SD) age and RA duration were 44.8 (11.7) and 8.2 (7.7) years, respectively. All except four patients had received synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs).

Recorded characteristics in patients with and without carotid plaque

Table 1 gives potential CVD risk factors in patients with and without carotid plaque. Patients with carotid plaque were older and experienced later disease onset, sustained more prevalent hypertension and dyslipidemia and larger total and LDL cholesterol and triglyceride concentrations, and were more frequently treated with cardiovascular drugs. Blood pressure control was poorer in patients with carotid plaque, and none of them had adequate lipid control (LDL cholesterol <1.8 mmol/l) [8]. With regard to RA characteristics, patients with carotid plaque had larger

Table 1 Recorded characteristics and their associations with plaque in 144 patients with a SCORE of zero

Characteristics	Plaque		OR (95% CI)	P
	Absent (n = 109)	Present (n = 35)		
Demographic				
Age (years)	42.4 (9.5)	52.1 (5.7)	1.17 (1.09-1.25)	<0.0001
Conventional CV risk factors				
Hypertension	14.7	31.4	2.66 (1.09-6.53)	0.01
Systolic blood pressure (mmHg)	120 (13)	127 (16)	1.04 (1.01-1.07)	0.01
Diastolic blood pressure (mmHg)	76 (8)	78 (7)	1.04 (0.99-1.10)	0.09
Dyslipidemia	22.0	40.0	2.36 (1.04-5.37)	0.04
Total cholesterol (mmol/l)	5.0 (0.9)	5.5 (0.9)	1.80 (1.19-2.74)	0.006
LDL cholesterol (mmol/l)	2.9 (0.8)	3.2 (0.7)	1.01 (1.00-1.03)	0.03
HDL cholesterol (mmol/l)	1.7 (0.9-4.1)	1.7 (1.0-4.1)	1.01 (0.99-1.03)	0.4
Cholesterol-HDL cholesterol ratio	2.9 (1.5-5.7)	3.0 (1.9-5.7)	1.36 (0.85-2.18)	0.2
Triglycerides (mmol/l)	0.8 (0.4-2.2)	0.8 (0.4-4.3)	1.01 (1.00-1.02)	0.04
Triglyceride-HDL cholesterol ratio	1.0 (0.4-5.5)	1.1 (0.3-10.0)	1.28 (0.91-1.82)	0.1
Smoking ever	53.2	54.3	1.04 (0.48-2.26)	0.9
Current smoking	31.2	28.6	0.88 (0.38-2.05)	0.8
Body mass index (kg/m ²)	24.4 (15.2-48.7)	24.7 (18.4-48.2)	1.06 (1.00-1.13)	0.06
Family history of CVD	25.2	8.6	1.03 (0.94-1.13)	0.6
Risk factor control				
Blood pressure <140/90 (mmHg)	89.9	74.3	0.32 (0.12-0.87)	0.02
LDL cholesterol <1.8 (mmol/l)	5.6	0	1.03 (0.88-1.21)	0.7
CVD drugs				
Antihypertensives	10.0	28.6	3.56 (1.35-9.41)	0.01
Statins	6.4	20.0	3.64 (1.17-11.36)	0.02
RA characteristics				
Age at disease onset (years)	34.4 (11.0)	43.3 (11.2)	1.08 (1.04-1.13)	0.0002
Duration (years)	5.5 (0.3-31.8)	4.8 (0.3-39.0)	1.01 (0.96-1.06)	0.6
RF and/or anti-CCP positive	60.6	45.7	0.55 (0.25-1.19)	0.1
Disease Activity Score in 28 joints	3.9 (4.7)	4.3 (7.3)	1.10 (0.82-1.48)	0.5
Joint erosion(s)	35.2	31.4	1.03 (0.87-1.24)	0.7
Extra-articular disease	15.6	14.3	0.79 (0.27-2.32)	0.7
C-reactive protein (mg/l)	1.0 (0.2-37.0)	1.0 (0.2-65.0)	1.02 (0.97-1.07)	0.4
Erythrocyte sedimentation rate (mm/hr)	10 (1-39)	8 (2-54)	1.00 (0.97-1.04)	0.8
Disease-modifying agents				
Synthetic				
Current use	97.2	100	2.55 (0.22-29.65)	0.5
Number ever used	2 (0-5)	2 (1-7)	1.46 (1.08-1.98)	0.01
Biologic				
Current use	42.2	34.3	0.72 (0.32-1.59)	0.4
Number ever used	0.6 (0.9)	0.8 (1.5)	1.15 (0.82-1.63)	0.4
Prednisone use ever	76.1	94.3	5.17 (1.15-23.32)	0.03
NSAID use ever	93.6	88.6	0.53 (0.44-1.96)	0.3

Table 1 Recorded characteristics and their associations with plaque in 144 patients with a SCORE of zero (Continued)

Characteristics	Plaque		OR (95% CI)	P
	Absent (n = 94)	Present (n = 19)		
EULAR modifier	1.1 (0.8)	0.9 (0.9)	0.80 (0.50-1.29)	0.4
Components*				
N = 0	24.8	40.0		
N = 1	49.5	31.5		
N = 2	20.2	20.0		
N = 3	5.5	8.5		

*Components include disease duration >10 years, rheumatoid factor or/and anti-cyclic citrullinated peptide positivity or/and extra-articular manifestations. Results are expressed as mean (SD), median (range) or proportion as appropriate. Data were analyzed in logistic regression models. Bold *P* values are significant SCORE, Systematic COronary Evaluation Score; n, number; OR, odds ratio; CI, confidence interval; CV, cardiovascular; LDL, low-density lipoprotein; HDL, high-density lipoprotein; CVD, cardiovascular disease; RA, rheumatoid arthritis; RF, rheumatoid factor; CCP, cyclic citrullinated peptide; NSAID, nonsteroidal anti-inflammatory drug; EULAR, European League Against Rheumatism.

prednisone and synthetic DMARD exposure. The number of EULAR modifier components was similar in patients with and without carotid plaque; two or three components were present in 28.5% and 25.2% of patients with and without plaque, respectively.

Independent associations between recorded patient characteristics and carotid plaque

Table 2 shows the recorded characteristics that were independently related to plaque in a multivariable stepwise backward conditional logistic regression model. Of the seven characteristics entered into the model, two (systolic blood pressure and antihypertensive agent use) were deleted by backward elimination. Age, the number of synthetic DMARDs used and total cholesterol concentrations were independently associated with plaque. The sensitivity, specificity, positive and negative predictive value and

correct prediction of the model were 51.4%, 91.7%, 66.7%, 85.5% and 81.9%, respectively. Replacement of the variable systolic blood pressure by hypertension in the model given in Table 2 did not alter the findings (data not shown).

As shown in Figure 2, to estimate the accuracy of age and total cholesterol concentrations in predicting plaque presence, we performed ROC curve analysis. The AUC of the ROC curve was strongly associated with plaque for both characteristics (0.807 (*P* < 0.0001) and 0.679 (*P* = 0.001), respectively).

To determine the optimal cutoff values for age and total cholesterol concentrations in determining plaque presence amongst patients not treated with cardiovascular drugs, we calculated the Youden index [17]. The obtained values and their corresponding sensitivity, specificity, positive and negative predictive values (as calculated from Bayes' theorem [18]) are given in Table 3. The sensitivity, specificity and negative predictive value were 74%, 75% and 90% for age >49.5 years, and 63%, 70% and 86% for total cholesterol concentrations >5.4 mmol/l, respectively.

The low positive predictive values obtained in the current analysis (24% and 22% for age and total cholesterol, respectively) are expected as the overall plaque prevalence was, despite being clinically relevant, nevertheless numerically small at 24.3%. Further, this prevalence increased to 37.5% in patients (n = 80; 55.6%) with age or/and total cholesterol concentration of >49.5 years and 5.4 mmol/l, respectively; by contrast, the carotid plaque prevalence was only 7.8% in those (n = 64; 44.4%) with age or/and total cholesterol concentration of ≤49.5 years and 5.4 mmol/l, respectively.

Figure S1 in Additional file 1 shows the ROC analysis for the number of synthetic DMARDs used-carotid plaque relation. In contrast to age and total cholesterol concentrations, the number of synthetic DMARDs used was not significantly related to plaque in ROC analysis (AUC = 0.599 and corresponding *P* value = 0.08). The optimal cutoff

Table 2 Multivariable stepwise backward conditional logistic regression model for plaque

Characteristic	OR (95% CI)	P
Age	1.15 (1.07-1.24)	<0.0001
Number of synthetic DMARDs used	1.51 (1.05-2.17)	0.03
Total cholesterol	1.66 (1.00-2.74)	0.04
Statin use	3.55 (0.93-13.52)	0.06
Prednisone use ever	3.77 (0.72-19.69)	0.1
Classification:		
Sensitivity, %	51.4	
Specificity, %	91.7	
Positive predictive value, %	66.7	
Negative predictive value, %	85.5	
Correct prediction, %	81.9	

The variables systolic blood pressure and antihypertensive agent use were deleted by backward elimination.

OR, odds ratio; CI, confidence interval; DMARDs, disease-modifying antirheumatic drugs.

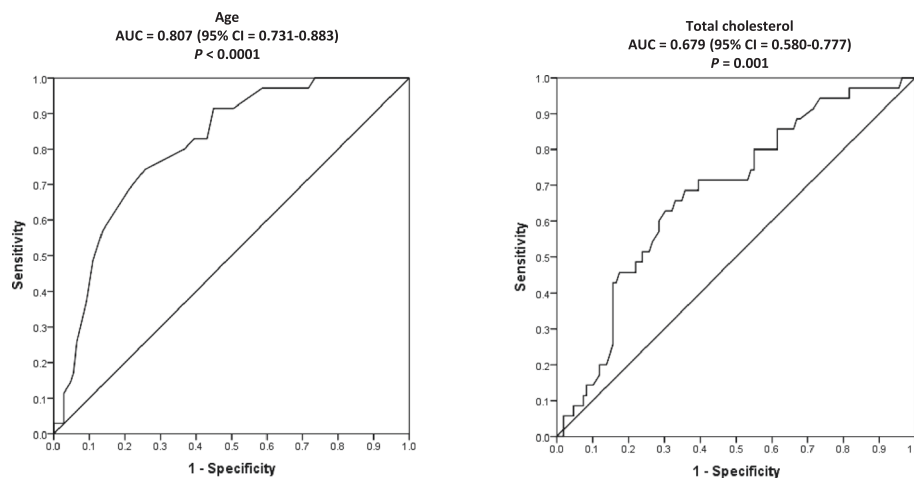


Figure 2 Receiver operating characteristic (ROC) curves for predicting plaque presence by age and total cholesterol concentrations. *P* values are given for the area under the curve (AUC)-plaque relations.

value and its corresponding sensitivity, specificity and positive and negative predictive value were therefore not evaluated.

Discussion

In this study, approximately one in four women with RA and a low predicted cardiovascular event rate as determined by SCORE, sustained atherosclerotic disease that represents very high CVD risk. In the population at large, men experience CVD events at a younger age than women, which is accounted for in the SCORE equation [8]. Congruently, 96% of our RA patients with a low calculated risk as estimated by SCORE were women. None of the six participating men had carotid plaque. Our findings show that low CVD risk as estimated by SCORE does not necessarily translate into absent high-risk atherosclerosis in women with RA. This supports recently reported evidence toward the need for improved CVD risk stratification in RA [3,4,6,7,11,12,15,19].

Our results indicate that among women with RA that are at low estimated CVD risk according to the SCORE, consideration of age and total cholesterol concentrations is useful in determining which of these patients experience high-risk subclinical atherosclerosis. Indeed, age >49.5 years

and total cholesterol concentrations of >5.4 mmol/l predicted plaque presence with a sensitivity and negative predictive value of 74% and 63% and 90% and 86%, respectively. Among patients aged >49.5 years or/and a total cholesterol concentration of >5.4 mmol/l, more than one-third had carotid plaque. Carotid artery plaque is independently associated with incident cardiovascular event rates amongst patients with RA. Whether incorporation of carotid ultrasound findings in CVD risk stratification strategies among RA patients with a low predicted CVD risk by SCORE, and particularly those aged >49.5 years or/and a total cholesterol concentration of >5.4 mmol/l, can reduce future cardiovascular event rates, should be assessed in future studies.

Persons that are at very high CVD risk as evidenced by carotid ultrasound-determined plaque presence, require intensive cardiovascular risk management [8]. Indeed, the LDL cholesterol target is <1.8 mmol/l in such cases [8]. In the present investigation, none of the patients with carotid plaque experienced adequate lipid control. In addition, 25.7% of our patients with carotid plaque had inadequate blood pressure control, a value that was larger than that in those without subclinical high-risk atherosclerosis, that is, 10.1%. Taken together, whereas the need for tight disease activity control has been amply documented, our findings also stress the notion that more stringent CVD risk factor control is required in at least a clinically relevant proportion of patients with RA that are at low estimated CVD risk according to SCORE.

RA characteristics or non-traditional rather than traditional CVD risk factors are reportedly most strongly associated with atherosclerosis in young patients with RA [12]. This contrasts to our findings, particularly among relatively young women with RA, as age and total cholesterol

Table 3 Optimal cutoff values for age and total cholesterol concentrations in ROC curves with corresponding characteristics amongst RA patients

Characteristics	Cutoff Value	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)
Age (years)	49.5	74	75	24	90
Total cholesterol (mmol/l)	5.4	63	70	22	86

ROC, receiver operating characteristic; RA, rheumatoid arthritis; PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value.

concentrations rather than RA characteristics were most consistently associated with plaque. This discrepancy could be due to rigorous RA activity control in the present cohort as the mean 28-item Disease Activity Score (DAS28) was within the range for low disease activity at 3.1 [20].

In this study, we report for the first time on potential predictors of plaque presence in patients with RA that are at low estimated CVD risk according to SCORE. Of interest in the present context, even amongst non-RA subjects, recent investigations have revealed a prevalence of carotid plaque as large as 34 to 59% despite an overall low estimated CVD risk as determined by the Framingham score [21,22]. Additionally, approximately 40% of persons with a low SCORE were found to experience multidetector computed tomography-determined coronary artery plaque that was further also related to traditional CVD risk factors [23].

Arts and colleagues [24] recently found that women with RA have disease activity-related reduced HDL-2 subfraction levels, which are reportedly more closely associated with CVD risk than total HDL cholesterol concentrations [25]. The role of decreased HDL-2 production in atherosclerosis among women with RA that have a low calculated risk as estimated by SCORE should be the subject of future studies.

Our data were derived from a single center and in white patients only. The findings in the present investigation require and merit validation in other population groups. In this regard, the prevalence of seropositivity for rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibody was relatively low at 56.9%, which may have contributed to the lack of association of RA characteristics with carotid plaque. Notably also, at the time of our previous investigation on 370 consecutive patients [11], the plaque prevalence was only 13% amongst those with a SCORE value of zero. Upon investigating an additional 180 patients (see Figure 1 in the present manuscript), the respective prevalence has increased nearly twofold. We are uncertain why this occurred as our recruitment strategies have not been altered over time. Whereas the main purpose of the present study was to identify potential predictors of high-risk atherosclerosis in patients with low estimated CVD risk by SCORE, the increase in plaque prevalence over time among the respective cases in our setting nevertheless further reinforces the need for external validation.

Conclusions

Approximately one-third of women with RA who experience a low SCORE value and are aged >49.5 years or/and have a total cholesterol concentration of >5.4 mmol/l experience high-risk atherosclerosis that requires intensive CVD risk management.

Additional file

Additional file 1: Figure S1. Receiver operating characteristic (ROC) curves for predicting plaque presence by the number of disease-modifying agents used. *P* values are given for the area under the curve (AUC)-plaque relations.

Abbreviations

AUC: area under the curve; CI: confidence interval; CVD: cardiovascular disease; DAS28: 28-item Disease Activity Score; DMARD: disease-modifying antirheumatic drugs; EULAR: European League Against Rheumatism; HDL: high-density lipoprotein; LDL: low-density lipoprotein; OR: odds ratio; RA: rheumatoid arthritis; ROC: receiver operating characteristic; (m) SCORE: (modified) Systematic COronary Risk Evaluation; SD: standard deviation.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contributions

PHD, AC, CG-J and MAG-G contributed to conception and design. PHD, AC, RB, TP, LT and MAG-G contributed to acquisition of the data. AC, PHD, LT, TP, RB, CG-J, JL, and MAG-G performed the analyses and interpretation of the data. AC, PHD, LT, TP, RB, CG-J, JL, and MAG-G revised the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Authors' information

Patrick H Dessein and Miguel A Gonzalez-Gay: share senior authorship.

Funding

This study was supported by grants from 'Fondo de Investigaciones Sanitarias' PI06/0024, PS09/00748 and PI12/00060 (Spain). This work was also partially supported by RETICS Program, RD08/0075 and RD12/0009/0013 (RIER) from 'Instituto de Salud Carlos III' (ISCIII) (Spain). Research performed by Patrick Dessein was supported by the South African Medical Research Council (grant number MRC2008_DES) and the National Research Foundation.

Author details

¹Epidemiology, Genetics and Atherosclerosis Research Group on Systemic Inflammatory Diseases, Rheumatology Division, IDIVAL, Avenida Cardenal Herrera Oria s/n, Santander 39011, Spain. ²Cardiovascular Pathophysiology and Genomics Research Unit, School of Physiology, Faculty of Health Sciences, University of the Witwatersrand, 7 York Road, Parktown 2193, Johannesburg, South Africa. ³Cardiology Division, Hospital Lucus Augusti, Calle Dr. Ulises Romero 1, 27003 Lugo, Spain. ⁴Department of Epidemiology and Computational Biology, School of Medicine, University of Cantabria, and CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), IDIVAL, Avenida Cardenal Herrera Oria s/n, 39011 Santander, Spain. ⁵School of Physiology, University of the Witwatersrand, 7 York Road, Parktown 2193, Johannesburg, South Africa.

Received: 21 October 2014 Accepted: 20 February 2015

Published online: 11 March 2015

References

- Peters MJL, Symmons DPM, McCarey D, Dijkmans BAC, 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*. 2010;69:325–31.
- Del Rincon ID, Williams K, Stern MP, Freeman GL, Escalante A. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum*. 2001;44:2737–45.
- Dessein PH, Norton GR, Woodiwiss AJ, Joffe BI, Wolfe F. Influence of nonclassical cardiovascular risk factors on the accuracy of predicting subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2007;34:943–51.
- Solomon DH, Kremer J, Curtis JR, Hochberg MC, Reed G, Tsao P, et al. Explaining the cardiovascular risk associated with rheumatoid arthritis: traditional risk factors versus markers of rheumatoid arthritis severity. *Ann Rheum Dis*. 2012;69:1920–5.

5. Kerekes G, Soltesz P, Nurmohamed MT, Gonzalez-Gay MA, Turiel M, Vegh E, et al. Validated methods for assessment of subclinical atherosclerosis in rheumatology. *Nat Rheumatol Rev*. 2010;8:224–34.
6. Crowson CS, Gabriel SE. Towards improving cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis: the need for accurate risk assessment. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:719–21.
7. Dessein PH, Semb AG. Could cardiovascular disease risk stratification and management in rheumatoid arthritis be enhanced? *Ann Rheum Dis*. 2013;72:1743–6.
8. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren WM, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis*. 2012;223:1–68.
9. Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Martin J, Gonzalez-Gay MA. Carotid intima-media thickness predicts the development of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2009;38:366–71.
10. Evans MR, Escalante A, Battafarano DF, Freeman GL, O'Leary DH, del Rincon I. Carotid atherosclerosis predicts incident acute coronary syndromes in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2011;63:1211–20.
11. Corrales A, Gonzalez-Juanatey C, Peiro ME, Blanco R, Llorca J, Gonzalez-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*. 2014;73:722–7.
12. del Rincon ID, Freeman GL, Haas RW, O'Leary DH, Escalante A. Relative contribution of cardiovascular risk factors and rheumatoid arthritis clinical manifestations to atherosclerosis. *Arthritis Rheum*. 2005;52:3413–23.
13. 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*. 1988;31:315–24.
14. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham 3rd CO, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1580–8.
15. Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Lopez-Diaz MJ, Pineiro A, Garcia-Porrúa C, Miranda-Filloo JA, et al. HLA-DRB1 and persistent chronic inflammation contribute to cardiovascular events and cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2007;57:125–32.
16. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Amarenco P, Bornstein N, Csiba L, et al. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004-2006). An update on behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium, 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. *Cerebrovasc Dis*. 2007;23:75–80.
17. Youden WJ. An index for rating diagnostic tests. *Cancer*. 1950;3:32–5.
18. Karimollah H-T. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis for medical diagnostic test evaluation. *Caspian J Intern Med*. 2013;4:627–35.
19. Gabriel SE. Why do people with rheumatoid arthritis still die prematurely? *Ann Rheum Dis*. 2008;67:30–4.
20. Fransen J, van Riel PLCM. The disease activity score and the EULAR response criteria. *Clin Exp Rheumatol*. 2005;23:S93–9.
21. Sj L, Eleid MF, Khandhera BK, Hurst RT. Carotid intima-media thickness and coronary artery calcium score as indications of subclinical atherosclerosis. *Mayo Clin Proc*. 2009;84:229–33.
22. Naqvi TZ, Mendoza F, Rafii F, Gransar H, Guerra M, Lepor N, et al. High prevalence of ultrasound detected atherosclerosis in subjects with low Framingham risk score: potential implications for screening for subclinical atherosclerosis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23:809–15.
23. Canpolat U, Yorgun H, Aytemir K, Hazrolan T, Kaya EB, Ates AH, et al. Cardiovascular risk and coronary artery atherosclerotic plaques detected by multidetector computed tomography: Framingham and SCORE risk models underestimate coronary atherosclerosis in the symptomatic low-risk Turkish population. *Coron Artery Dis*. 2012;23:195–200.
24. Arts E, Fransen J, Lemmers H, Stalenhoef A, Joosten L, van Riel P, et al. High-density lipoprotein cholesterol subfraction HDL2 and HDL3 are reduced in women with rheumatoid arthritis and may augment the cardiovascular risk of women with RA: A cross-sectional study. *Arthritis Res Ther*. 2012;14:R116.
25. Maeda S, Nakanishi S, Yoneda M, Awaya T, Yamane K, Hirano T, et al. Association between small dense LDL, HDL subfractions (HDL2, HDL3) and risk of atherosclerosis in Japanese-Americans. *J Atheroscler Thromb*. 2012;19:444–52.

Submit your next manuscript to BioMed Central and take full advantage of:

- **Convenient online submission**
- **Thorough peer review**
- **No space constraints or color figure charges**
- **Immediate publication on acceptance**
- **Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar**
- **Research which is freely available for redistribution**

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit



5. DISCUSSION FINAL

La estratificación adecuada del riesgo cardiovascular es un tema de gran importancia en pacientes con artritis reumatoide, y aún está lejos de estar completamente establecida.

En la población general, las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de morbimortalidad en los países desarrollados y su prevención es uno de los principales retos de la salud pública en el mundo (Pieringer H 2011). El índice SCORE, utilizado en Europa para determinar el riesgo cardiovascular en la población general, es válido pero presenta una baja sensibilidad, y clasifica a la mayor parte de la población como de riesgo cardiovascular moderado (Conroy 2003), al igual que el índice Framingham (FRS), utilizado en EEUU.

En la categoría de riesgo cardiovascular moderado se incluye al segmento más amplio de la población adulta del mundo occidental (40% de la población de EEUU, incluso más en otras poblaciones), y en este grupo se produce el mayor número de eventos cardiovasculares, en valores absolutos (Jacobson TA 2000, Chambless LE 1997). Diferentes estudios han demostrado que entre 30% y 70% de los eventos cardiovasculares ocurren en personas clasificadas retrospectivamente como riesgo cardiovascular bajo-moderado (Brindle P 2003, Akosah KO 2003, Junyent M 2008).

En nuestro estudio, la aplicación del índice SCORE clasificó a la mayor parte de la población con artritis reumatoide como riesgo cardiovascular moderado (206/327, 63%), similar e incluso en una mayor proporción que en la población general (Conroy 2003, Jacobson TA 2000, Chambless LE 1997). Esto, en parte, podría ser debido a que en nuestro estudio se excluyó a pacientes con antecedentes de eventos cardiovasculares previos o clasificados como portadores de riesgo cardiovascular alto-muy alto por otros motivos (estudios de imagen previos, diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica moderada-severa).

Además, la artritis reumatoide se asocia con mayor riesgo de eventos cardiovasculares ateroscleróticos y con una mayor morbimortalidad cardiovascular que la población general (Aviña-Zubieta JA 2008, Godson NJ 2005, Meune C 2010), en parte explicado por una aterogénesis acelerada asociada a la inflamación crónica (González-Gay MA 2005, Dessein PH 2005, Sattar N 2003, Rodríguez-Rodríguez L 2011-1, Rodríguez-Rodríguez L 2011-2, Dessein PH 2007, Solomon DH 2012).

El índice SCORE utilizado en la población general, evalúa el riesgo cardiovascular a partir de ciertos factores clásicos de riesgo, pero no tiene en cuenta la inflamación. Se ha demostrado que las fórmulas tradicionales de medición del riesgo cardiovascular infraestiman el riesgo real de los pacientes con artritis reumatoide (Crowson CS 2012).

Para evitar la infraestimación del riesgo cardiovascular de los pacientes con artritis reumatoide que ocurre al utilizar el índice SCORE (Peters MJ 2010), aplicamos las modificaciones propuestas por EULAR, utilizando el SCORE_{EULAR}. Sin embargo, con la aplicación del SCORE_{EULAR} no mejoraba significativamente la estratificación del riesgo cardiovascular, como ya se demostró en estudios publicados previamente (Gómez-Vaquero C 2012, Gómez-Vaquero C 2013). En nuestro estudio persistía la alta frecuencia de pacientes con riesgo cardiovascular moderado (201/327, 61,5%). El SCORE_{EULAR} no mejoraba de forma significativa la identificación de pacientes con riesgo cardiovascular alto-muy alto, ya que no aumentó sustancialmente el número de pacientes que cambiaban de riesgo cardiovascular moderado a riesgo cardiovascular alto o muy alto (5/206, 2,4% del grupo de riesgo moderado, 5/327: 1,5% del total de pacientes estudiados (Corrales A 2014).

En este sentido, publicaciones previas (Gómez-Vaquero C 2013, Rosales-Alexander JL 2014, Crowson CS 2011, Dessein PH 2013), ya advertían que el índice SCORE_{EULAR} también podría infraestimar el riesgo cardiovascular en pacientes con artritis reumatoide. Esto ha sido confirmado con nuestro estudio al comprobar que una alta proporción de pacientes con riesgo cardiovascular moderado (63%, Corrales 2014), e incluso con riesgo bajo (24,3 %, Corrales 2015) con SCORE_{EULAR}, presentaban aterosclerosis subclínica (US carotídea), lo que supone un riesgo cardiovascular muy alto.

En un intento de mejorar la identificación de pacientes con riesgo cardiovascular alto-muy alto, utilizamos la evaluación de CC-GIM. El CC-GIM ha demostrado ser un predictor independiente de eventos cardiovasculares en la población general, tanto en adultos asintomáticos de edad media y avanzada (O'Leary DH 1999, Chambless LE 1997, Salonen JT 1991, Iglesias del Sol A 2002, Kitamura A 2004, Roman MJ 2006, Belcaro G 2001, Nambi V 2010, Lorenz MW 2007, Naqvi TZ 2014), como en grupos de riesgo bajo e intermedio (Nambi V 2010). Además, ha demostrado ser válido en la reestratificación del riesgo cardiovascular en población general y en pacientes dislipémicos. Proporciona un valor adicional a la puntuación FRS, sobre todo en el grupo de riesgo moderado, a la hora de predecir eventos cardiovasculares (Polak JF 2011, Nambi V 2010, Baldassarre D 2007, Stein JH 2004, Bard RL 2004).

En general, la medida de CC-GIM es razonable para la evaluación del riesgo cardiovascular en individuos asintomáticos con riesgo cardiovascular moderado (Nambi V 2010, Stein JH 2008, Greenland P 2010). La medición de C-GIM está indicada en individuos sin enfermedad coronaria conocida con riesgo cardiovascular moderado, edad avanzada o síndrome

metabólico (The Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention 2011). La indicación de estudio C-GIM se ha establecido en pacientes asintomáticos con riesgo cardiovascular intermedio (riesgo coronario por FRS de 10-20%, Indicación IIa) (Greenland P 2010).

En los pacientes con artritis reumatoide, se ha encontrado un aumento de CC-GIM y un aumento de la frecuencia de las placas respecto a controles, incluso en pacientes seleccionados sin factores de riesgo cardiovascular clásicos (van Sijl AM 2011, González-Juanatey C 2003). En la artritis reumatoide, al igual que en la población general, el CC-GIM es buen predictor del desarrollo de eventos cardiovasculares. Valores de CC-GIM superiores a 0,90 mm se han asociado con un riesgo aumentado de sufrir episodios cardiovasculares en un período de seguimiento de 5 años (González-Juanatey C 2009).

No existen estudios previos publicados sobre el posible valor de la US Carotídea (C-GIM y placa carotídea) en la reestratificación del riesgo cardiovascular en pacientes con artritis reumatoide con riesgo cardiovascular bajo y moderado, estimado por SCORE. Se ha propuesto la realización de una US carotídea en pacientes con artritis reumatoide cuando los resultados tras aplicar el SCORE_{EULAR} no son de riesgo cardiovascular alto-muy alto (González-Gay MA 2012).

En nuestro estudio general, transversal, la determinación de CC-GIM por US carotídea ha presentado una buena correlación con SCORE, ya que ningún paciente con SCORE 0 presentaba CC-GIM patológico (Corrales A 2014). El CC-GIM muestra una sensibilidad en la detección de pacientes con artritis reumatoide con muy alto riesgo cardiovascular similar al SCORE, SCORE_{EULAR} (27/327 vs 25/327 vs 30/327: 8,25% vs 7,65% vs 9,17%)(Corrales A 2014) y al CACs (Corrales A 2013). El rendimiento del CC-GIM aumenta con la reestratificación de pacientes con riesgo cardiovascular moderado por SCORE, pero reclasifica a pocos pacientes de forma adicional al SCORE (19/201, 9,45%) (Corrales A 2014) (datos no analizados inicialmente por separado de la presencia de placas).

Otra técnica para demostrar aterosclerosis subclínica es la detección de la presencia de placa carotídea. La presencia de placa es un marcador subrogado de mortalidad cardiovascular. (Mancia G 2007) y su detección representa un riesgo cardiovascular muy alto (Reiner Z 2011, Perk J 2012).

La presencia de placa es un predictor independiente de mortalidad cardiovascular coronaria y cerebrovascular en la población general (Salonen JT 1991, Roman MJ 2006, Spence DJ 2002, Störk S 2004, Hollander M 2002). El riesgo cardiovascular es mayor si la placa es bilateral (Hollander M 2002) y si se asocian placas con aumento de C-GIM (Salonen JT 1991). La

presencia de placas demostró ser buen predictor de episodios cardiovasculares en los grupos de riesgo cardiovascular bajo e intermedio (Nambi V 2010) y es mejor predictor de eventos cardiovasculares que el C-GIM (Belcaro G 2001, Spence DJ 2002, Störk S 2004). En población general, la US carotídea está especialmente indicada en pacientes con riesgo cardiovascular moderado.

En la artritis reumatoide se ha encontrado un aumento de la frecuencia de las placas respecto a controles, incluso en pacientes seleccionados sin factores de riesgo cardiovascular clásicos (van Sijl AM 2011, González-Juanatey C 2003). Varios estudios transversales han demostrado mayor presencia de placas carotídeas en pacientes con artritis reumatoide que en controles (34-48% vs.10-15%) (González-Juanatey C 2003, Salmon JE 2008, Stamatelopoulos KS 2009), incluso en pacientes asintomáticos cardiovasculares (Stamatelopoulos KS 2009, Roman MJ 2006). También se ha confirmado que las placas carotídeas son predictores de futuros eventos cardiovasculares en pacientes con artritis reumatoide, encontrándose un aumento de eventos cardiovasculares con ratios (pacientes-año) de complicaciones cardiovasculares de 1,1 en pacientes sin placa, de 2,5 en pacientes con placas unilaterales, y de 4,3 entre los que tienen placas bilaterales (Evans MR 2011). Incluso, en artritis reumatoide precoz, se ha demostrado la relación de placas carotídeas, sobre todo bilaterales, con la aparición de eventos cardiovasculares (Crowson CS 2011), a diferencia de lo que ocurría con el C-GIM (Ajeganova S 2012).

En nuestro estudio, la prevalencia de placa carotídea era muy alta en pacientes con artritis reumatoide sin eventos cardiovasculares, tanto en el grupo completo total (195/370, 53%), en el grupo sin diabetes mellitus ni insuficiencia renal crónica (161/327, 49%), como en el grupo de riesgo moderado (126/201, 63%) (Corrales 2014); e incluso en el grupo con riesgo bajo (24%) (Corrales 2015). Esta prevalencia de placa es muy superior a la de otras formas de detección de aterosclerosis subclínica (CC-GIM, CACS), sobre todo en los grupos de riesgo moderado y bajo. La presencia de placa carotídea es también muy superior en la detección de pacientes con riesgo alto-muy alto que los índices SCORE y SCORE_{EULAR}. Nuestros datos están en concordancia con estudios previos publicados en artritis reumatoide (González-Juanatey C 2003, Salmon JE 2008, Stamatelopoulos KS 2009)

Además, hemos demostrado también que la reestratificación de pacientes con riesgo cardiovascular moderado mediante la detección de placas carotídeas afecta a más pacientes en nuestro estudio en artritis reumatoide (63%) que en otros estudios en la población general

(35%, Bard RL 2004) y que en estudios en pacientes dislipémicos (cerca del 60%, Junyent M 2008). También es mayor la presencia de placa en el grupo conjunto de riesgo cardiovascular bajo-intermedio (138/297, 46 %) (Corrales 2014), que en la población general (25%, Coll B 2013).

Por tanto, en la artritis reumatoide, la sensibilidad de la presencia de placa carotídea es muy elevada, tanto para detectar pacientes con riesgo cardiovascular alto/muy alto como en la reestratificación del riesgo cardiovascular tras SCORE_{EULAR}.

Otro método de detección de aterosclerosis subclínica es la determinación de CACS mediante TCMD. En la población general, el CACS ha demostrado ser una herramienta útil para la detección de aterosclerosis subclínica, y ser un buen predictor de eventos cardiovasculares, tanto coronarios como cerebrovasculares (Detrano R 2008, Lakoski SG 2007, Akosah KO 2003, Greenland P 2001, Smith SC Jr 2000, Ros E 2002, Van der Meer I 2004, Greenland P 2004, Arad Y 2000, O'Malley PG 2000, Tota-Maharaj R 2012). También se ha demostrado que la CACS es un buen predictor de eventos cardiovasculares en pacientes asiáticos con artritis reumatoide (Yiu KH 2012).

En la artritis reumatoide se ha demostrado un aumento de la prevalencia de calcificación coronaria, evaluada por TCMD, con respecto a los controles (Wang S 2009, Chung CP 2005) y con aumento de la puntuación de CACS respecto a controles (Wang S 2009, Chung CP 2005, Giles JT 2009, Paccou J 2014, Karpouzas GA 2014). Además, los pacientes con artritis reumatoide de larga evolución (Chung CP 2005) y de mayor severidad (Chung CP 2005, Giles JT 2009) presentan un CACS superior, lo que sugiere que la duración de la enfermedad y la inflamación sistémica es importante para el desarrollo de aterosclerosis coronaria.

En nuestro estudio, en pacientes con artritis reumatoide sin eventos cardiovasculares previos, el CACS ha mostrado una sensibilidad discretamente superior a CC-GIM (20 vs 16%) y claramente inferior a la detección de placas carotídeas en el diagnóstico de aterosclerosis subclínica (20 vs 74%) (Corrales 2013). No hubo grandes diferencias en la sensibilidad para la detección de pacientes de riesgo cardiovascular alto / muy alto entre CACS y SCORE, SCORE_{EULAR} ó CC-GIM mediante US carotídea.

Se ha demostrado también, como ocurre en la población general, una buena correlación entre CACS y SCORE_{EULAR}, CACS y CC-GIM, y entre CACS y placas carotídeas (Corrales A 2014). En la población general suele existir una buena correlación entre CAC y C-GIM (Oei HH 2002, Iwasaki K 2008) y entre placa carotídea por US carotídea y placa coronaria por TCMD (Iwasaki K

2008). Sin embargo existen algunos estudios con resultados discordantes entre la correlación CACS y C-GIM (Folsom AR 2008, Newman AB 2008). Además, en la población joven (< 60 años) y de riesgo cardiovascular bajo, el C-GIM parece comportarse mejor que CACS para detectar aterosclerosis subclínica (Lester SJ 2009, Davis PH 1999).

En nuestro estudio la presencia de placas carotídeas es muy frecuente en pacientes con artritis reumatoide y CACS normal (CACS 0) (23/40 (57,5%) y mayor en el grupo con CACS 1-100 (29/38, 76,3%) (Corrales A 2013). Estos datos son similares a los de estudios en la población general, en la que se han detectado placas (y aumento patológico de CC-GIM) en individuos con CACS 0, incluso en población joven o de mediana edad con riesgo cardiovascular bajo sin eventos cardiovasculares previos (Lester SJ 2009).

En la reestratificación del riesgo cardiovascular con CACS tras SCORE_{EULAR}, hemos demostrado que el CACS presentaba mayor validez en el grupo de riesgo moderado, como sucede en la población general (Greenland P 2004, Okwuosa TM 2011, Greenland P 2007, Pletcher MJ 2004). El CACS era capaz de reclasificar al 20% (12/60) de pacientes con riesgo cardiovascular moderado, cifra muy inferior a la documentada en algún estudio en la población general de edad avanzada (52%) (Elias-Smale SE 2010). El CACS no logró reclasificar a ningún paciente con riesgo cardiovascular bajo por SCORE_{EULAR}.

También hemos demostrado un menor valor de la CACS que la presencia de placas carotídeas en la reestratificación del riesgo cardiovascular tras el SCORE_{EULAR}. En nuestro estudio, al comparar la reestratificación del grupo de riesgo moderado se observó que el CACS presentaba una sensibilidad muy inferior a la placa carotídea (12/60, 20% vs 51/60, 85%). Analizando en conjunto el grupo de riesgo bajo-moderado persistía la diferencia (12/81 14,8% vs 58/81 71,6%), lo cual está en consonancia con estudios en población general (Naqvi TZ 2010). El CACS también presentaba un valor predictivo menor que la placa carotídea en el Modelo de Detección de paciente con riesgo alto-muy alto que empleaba la asociación de CACS y/o Placa al SCORE_{EULAR} < 5% (36,1% vs 98,6%)

En conjunto, la US carotídea (placas) es mucho más sensible que la TCMD (CACS) en la detección de aterosclerosis subclínica y en la reestratificación del riesgo cardiovascular de pacientes con artritis reumatoide y riesgo cardiovascular moderado por SCORE_{EULAR}. Además la US es más accesible, barata, y con menos efectos secundarios (radiación) que la TCMD.

Hasta el momento, hemos analizado el comportamiento de distintas herramientas disponibles para la detección de pacientes con artritis reumatoide con riesgo cardiovascular alto-muy alto, quedando relativamente clara la actitud ante pacientes con riesgo moderado por SCORE, en los que parece claramente indicada la realización de una US carotídea para su correcta clasificación en su grupo de riesgo real. Sin embargo, al igual que en la población general, no queda clara la actitud ante pacientes jóvenes y mujeres que suelen clasificarse como riesgo cardiovascular bajo (Lakoski SG 2007, Ford ES 2004, Akosah KO 2003, Berry JD 2007).

Existen pocos trabajos en la población general que estudien la reestratificación de sujetos considerados inicialmente como riesgo cardiovascular bajo y sean reclasificados con la US carotídea. En un estudio en población general española, tras la realización de la US carotídea (C-GIM y Placas), se reclasificó como riesgo cardiovascular muy alto al 25% de los pacientes clasificados previamente como riesgo cardiovascular bajo-moderado por SCORE (Coll B 2013). En varios estudios en población general se ha demostrado una importante prevalencia de placa carotídea (34 a 52 %) en pacientes con riesgo cardiovascular bajo estimado por la ecuación de FRS (Lester SJ 2009, Naqvi TZ 2010).

Los pacientes jóvenes y mujeres componen la mayoría del grupo de riesgo bajo por SCORE. Es un grupo menos numeroso y con menos alteraciones en las pruebas de imagen, de ahí las dificultades para su correcta clasificación. Concretamente, en nuestro grupo de mujeres con SCORE 0 estudiadas, ninguna presentaba alteraciones en CACS (Corrales A 2013), solamente una presentaba CC-GIM patológica (Corrales A 2015) y un pequeño porcentaje presentaba placa carotídea (24%) (Corrales 2015). Estos datos coinciden con estudios en la población general en los que no se ha mostrado ningún beneficio al reestratificar el riesgo cardiovascular mediante CACS, en la categoría FRS < 10% a 10 años (Greenland P 2004) y en los que se ha demostrado presencia de placa carotídea en el grupo de riesgo bajo (Lester SJ 2009, Naqvi TZ 2010). Sin embargo no podemos establecer comparaciones con otras poblaciones con artritis reumatoide al no estar publicados estudios en este sentido.

En un intento de aumentar la sensibilidad y la rentabilidad (coste-efectividad) de la realización de US carotídea para la detección de placa carotídea en mujeres con riesgo bajo, estudiamos las variables clínicas y analíticas que se pudieran asociar con la presencia de placa carotídea. Las únicas variables que resultaron predictoras de la presencia de placa fueron la edad > 49,5 años y / o una concentración de colesterol total > 5,4 mmol / l, lo cual apoya resultados de estudios previos (Abu-Shakra M 2005). Sin embargo, a diferencia de estudios previos que determinaron la asociación de placa carotídea con características de la enfermedad, como

mayor duración de la enfermedad (Abu-Shakra M 2005, González-Juanatey C 2003), con más manifestaciones extraarticulares (González-Juanatey C 2003) o marcadores de inflamación sistémica como PCR y VSG (Del Rincón I 2003, González-Juanatey C 2003), en el presente estudio no encontramos ninguna relación con las características de la artritis reumatoide.

Aplicando el estudio US carotídeo (placas) a las mujeres con artritis reumatoide y SCORE 0, que además cumplen los criterios de la edad > 49,5 años y / o una concentración de colesterol total > 5,4 mmol / l. (> 201 mg/dl), se aumentaba la sensibilidad de la US carotídea para la detección de pacientes con riesgo cardiovascular muy alto en este grupo de 24 hasta 37,5%.

Para mejorar la estimación del riesgo cardiovascular real en pacientes con artritis reumatoide, tras la realización de la historia clínica (detección de procesos que suponen riesgo cardiovascular alto / muy alto) y la determinación del índice SCORE en el resto de los pacientes, habría que plantearse la realización de forma rutinaria de una US carotídea (CC-GIM y placas) en:

- Pacientes con artritis reumatoide que presentan riesgo cardiovascular moderado mediante SCORE
- Mujeres con artritis reumatoide y SCORE 0, si presentan una edad > 49,5 años y/o un nivel de colesterol total > 5,4 mmol / l (> 201 mg/dl).

Por último, tenemos que significar algunas limitaciones de nuestro estudio. El número de pacientes incluidos es pequeño, sobre todo en el estudio de pacientes con TCMD. Esto es debido, en parte, a la limitación de acceso a la técnica y a las limitaciones de su indicación.

Todo el estudio es transversal, utilizando marcadores indirectos de morbimortalidad cardiovascular y no morbimortalidad real. Pero hay que remarcar que es el punto de partida de un estudio longitudinal que está en marcha, para estudiar la morbimortalidad real y para determinar el verdadero valor de todas estas técnicas y de los modelos de reestratificación del riesgo cardiovascular para predecir adecuadamente la aparición de eventos cardiovasculares futuros en pacientes con artritis reumatoide.

En el estudio de TCMD podría haber un sesgo de confusión por indicación de la técnica para la inclusión de pacientes en estudio y un posible sesgo de selección por la no aceptación de la prueba por un número pequeño de pacientes.

6. CONCLUSIONES

1. El índice SCORE es una determinación fácil y útil en la detección de pacientes con riesgo cardiovascular alto o muy alto en la artritis reumatoide, pero es poco sensible. Clasifica a la mayor parte de los pacientes como riesgo cardiovascular moderado.
2. En la artritis reumatoide, no hay grandes diferencias en la sensibilidad para detectar pacientes con riesgo cardiovascular alto o muy alto entre SCORE, SCORE_{EULAR}, el grosor intima-media carotídea por ultrasonografía y la cuantificación del calcio arterial coronario mediante tomografía computarizada multidetector.
3. La ultrasonografía carotídea es más sensible que la tomografía computarizada multidetector coronaria en la detección de ateroclerosis subclínica en pacientes con artritis reumatoide. La detección de placa por ultrasonografía carotídea es útil y muy sensible en la identificación de pacientes con riesgo cardiovascular muy alto en la artritis reumatoide. Su sensibilidad es muy superior a la del resto de parámetros analizados.
4. La detección de placas por ultrasonografía carotídea es una técnica muy útil y de alta sensibilidad para la reestratificación del riesgo cardiovascular de pacientes con artritis reumatoide con riesgo cardiovascular moderado por SCORE_{EULAR}. En cambio, la cuantificación de calcio arterial coronario por tomografía computarizada multidetector tiene sensibilidad moderada en los mismos pacientes.
5. La identificación de placa mediante ultrasonografía carotídea en mujeres con riesgo cardiovascular bajo por SCORE presenta una sensibilidad baja para detectar pacientes con riesgo cardiovascular alto o muy alto. La edad mayor de 49,5 años y una concentración de colesterol total mayor de 5,4 mmol / l son predictores de la presencia de placa en mujeres con artritis reumatoide y riesgo cardiovascular bajo por SCORE y mejoran la sensibilidad de la ultrasonografía carotídea para la detección de pacientes con riesgo cardiovascular muy alto en este grupo.

7. BIBLIOGRAFÍA

- Abu-Shakra M, Polyshchuk I, Szendro G, et al. Duplex study of the carotid and femoral arteries of patients with rheumatoid arthritis: a controlled study. *Semin Arthritis Rheum.* 2005; 35:18-23.
- Agatston AS, Janowitz WR. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol.* 1990; 15:827-32.
- Akosah KO, Schaper A, Cogbill C, Schoenfeld P. Preventing myocardial infarction in the young adult in the first place: how do the National Cholesterol Education Panel III Guidelines perform? *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41:1475-9.
- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69:1580-8. (*Arthritis Rheum.* 2010; 62:2569-81).
- Arad Y, Spadaro LA, Goodman K, Newstein D, Guerci AD. Prediction of coronary events with electron beam computed tomography. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 36:1253-60.
- Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988; 31: 315-24.
- Arts E, Fransen J, Lemmers H, et al. High-density lipoprotein cholesterol subfraction HDL2 and HDL3 are reduced in women with rheumatoid arthritis and may augment the cardiovascular risk of women with RA: A cross-sectional study. *Arthritis Res Ther.* 2012; 14:R116.
- Aviña-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M, Etminan M, Esdaile JM, Lacaille D. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Rheum.* 2008; 59:1690-7.
- Baldassarre D, Amato M, Pustina L, et al. Measurement of carotid artery intima-media thickness in dyslipidemic patients increases the power of traditional risk factors to predict atherosclerotic events. *Atherosclerosis.* 2007; 191:403-8.
- Bard RL, Kalsi H, Rubenfire M, Wakefield T, Fex B, Rajagopalan S, Brook RD. Effect of carotid atherosclerosis screening on risk stratification during primary cardiovascular disease prevention. *Am J Cardiol.* 2004; 93:1030-2.
- Belcaro G, Nicolaides AN, Ramaswami G, et al. Carotid and femoral ultrasound morphology screening and cardiovascular events in low risk subjects: a 10-year follow-up study (the CAFES-CAVE study (1)). *Atherosclerosis.* 2001; 156:379-87.
- Berry JD, Lloyd-Jones DM, Garside DB, Greenland P. Framingham risk score and prediction of coronary heart disease death in young men. *Am Heart J.* 2007; 154:80-6.
- Brindle P, Emberson J, Lampe F, et al. Predictive accuracy of the Framingham coronary risk score in British men: prospective cohort study. *BMJ.* 2003; 327:1267-73.
- Budoff MJ, Shaw LJ, Liu ST, et al. Long-term prognosis associated with coronary calcification: Observations from a registry of 25,253 patients. *J Am Coll Cardiol* 2007, 49, 1860-70.

- Budoff MJ, Nasir K, McClelland RL, et al. Coronary calcium predicts events better with absolute calcium scores than age-sex-race/ethnicity percentiles: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53:345–52.
- Canpolat U, Yorgun H, Aytemir K, et al. Cardiovascular risk and coronary artery atherosclerotic plaques detected by multidetector computed tomography: Framingham and SCORE risk models underestimate coronary atherosclerosis in the symptomatic low-risk Turkish population. *Coron Artery Dis*. 2012; 23:195-200.
- Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol*. 1997; 146: 483-94.
- Chung CP, Oeser A, Raggi P, et al. Increased coronary-artery atherosclerosis in rheumatoid arthritis: relationship to disease duration and cardiovascular risk factors. *Arthritis Rheum*. 2005; 52:3045–53.
- Coll B, Betriu A, Feinstein SB, Valdivielso JM, Zamorano JL, Fernández E . Papel de la ecografía carotídea en la reclasificación del riesgo cardiovascular de sujetos de riesgo bajo-intermedio. *Rev Esp Cardiol*. 2013; 66: 929-34.
- Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal CV disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003; 24:987-1003.
- Corrales A, Dessein PH, Tsang L, et al. Carotid artery plaque in women with rheumatoid arthritis and low estimated cardiovascular disease risk: a cross-sectional study. *Arthritis Res Ther*. 2015; 17:55.
- 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*. 2014; 73: 722-7.
- Corrales A, Parra JA, González-Juanatey C, et al. Cardiovascular risk stratification in rheumatic diseases: carotid ultrasound is more sensitive than Coronary Artery Calcification Score to detect subclinical atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013; 72:1764-70.
- Criqui MH, Denenberg JO, Langer RD, Fronek A. The epidemiology of peripheral arterial disease: importance of identifying the population at risk. *Vasc Med*. 1997; 2:221-6.
- Crowson CS, Gabriel SE. Towards improving cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis: the need for accurate risk assessment. *Ann Rheum Dis*. 2011; 70:719–21.
- Crowson CS, Matteson EL, Roger VL, Thorneau TM, Gabriel SE. Usefulness of risk scores to estimate the risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. *Am J Cardiol*. 2012; 110:420–4.

- D'Agostino RB, Grundy S, Sullivan LM, Wilson P, for the CHD Risk Prediction Group. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. *JAMA*. 2001; 286:180-7.
- Davis PH, Dawson JD, Mahoney LT, Lauer RM. Increased carotid intimal-medial thickness and coronary calcification are related in young and middle-aged adults: The Muscatine study. *Circulation*. 1999; 100:838-42.
- Del Rincon I, Freeman GL, Haas RW, O'Leary DH, Escalante A. Relative contribution of cardiovascular risk factors and rheumatoid arthritis clinical manifestations to atherosclerosis. *Arthritis Rheum*. 2005; 52:3413-23.
- Del Rincón I, O'Leary DH, Freeman GL, et al. Acceleration of atherosclerosis during the course of rheumatoid arthritis. *Atherosclerosis*. 2007; 195:354-60.
- Del Rincon I, Williams K, Stern MP, Freeman GL, Escalante A. High incidence of cardiovascular events in rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum*. 2001; 44:2737-45.
- Del Rincón I, Williams K, Stern MP, et al. Association between carotid atherosclerosis and markers of inflammation in rheumatoid arthritis patients and healthy subjects. *Arthritis Rheum*. 2003; 48:1833-40.
- Dessein PH, Joffe BI, Veller MG, et al. Traditional and nontraditional cardiovascular risk factors are associated with atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2005; 32:435-42.
- Dessein PH, Joffe BI. When is a patient with rheumatoid arthritis at risk for cardiovascular disease? *J Rheumatol*. 2006; 33:201-3.
- Dessein PH, Norton GR, Woodiwiss AJ, Joffe BI, Wolfe F. Influence of nonclassical cardiovascular risk factors on the accuracy of predicting subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2007; 34:943-51.
- Dessein PH, Semb AG: Could cardiovascular disease risk stratification and management in rheumatoid arthritis be enhanced? *Ann Rheum Dis*. 2013; 72:1743-6.
- Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, et al. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. *N Engl J Med*. 2008; 358:1336-45.
- Di Geso L, Zardi EM, Afeltra A, et al. Comparison between conventional and automated software-guided ultrasound assessment of bilateral common carotids intima-media thickness in patients with rheumatic diseases. *Clin Rheumatol*. 2012; 31:881-4.
- Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J*. 2008; 29:2388-442.

- Elias-Smale SE, Proenca RV, Koller MT, et al. Coronary calcium score improves classification of coronary heart disease risk in the elderly: The Rotterdam study. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 56:1407–14.
- Evans MR, Escalante A, Battafarano DF, Freeman GL, O'Leary DH, Del Rincón I. Carotid atherosclerosis predicts incident acute coronary syndromes in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2011; 63:1211–20.
- Feringa HH, Bax JJ, van Waning VH, et al. The long-term prognostic value of the resting and postexercise ankle-brachial index. *Arch Intern Med*. 2006; 166:529–35.
- Folsom AR, Kronmal RA, Detrano RC, et al. Coronary artery calcification compared with carotid intima-media thickness in the prediction of cardiovascular disease incidence: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Arch Intern Med*. 2008; 168:1333–9.
- Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. The distribution of 10-year risk for coronary heart disease among US adults: Findings from the National Health and Nutrition Examination Survey III. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43:1791–6.
- Franklin J, Farragher TM, Lunt M, et al. Excess risk of hospital admission for cardiovascular disease within the first 7 years from onset of inflammatory polyarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69:1660–4.
- Fransen J, van Riel PLCM. The disease activity score and the EULAR response criteria. *Clin Exp Rheumatol*. 2005; 23:S93–9.
- Gabriel SE. Why do people with rheumatoid arthritis still die prematurely? *Ann Rheum Dis*. 2008; 67:30–4.
- Giles JT, Szklo M, Post W, et al. Coronary arterial calcification in rheumatoid arthritis: comparison with the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Arthritis Res Ther*. 2009; 11: R36.
- Gómez-Vaquero C, Corrales A, Zacarías A et al. SCORE and REGICOR function charts underestimate the cardiovascular risk in Spanish patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2013; 15:R91.
- Gómez-Vaquero C, Robustillo M, Narváez J, et al. Assessment of cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: impact of the new EULAR recommendations on the score cardiovascular risk index. *Clin Rheumatol*. 2012; 31:35–9.
- González-Gay MA, González-Juanatey C, Llorca J. Carotid ultrasound in the cardiovascular risk stratification of patients with rheumatoid arthritis: when and for whom? *Ann Rheum Dis*. 2012; 71:796–8.
- González-Gay MA, González-Juanatey C, Lopez-Diaz MJ, et al. HLA-DRB1 and persistent chronic inflammation contribute to CV events and CV mortality in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2007; 57:125–32.

- González-Gay MA, González-Juanatey C, Martín J. Rheumatoid arthritis: a disease associated with accelerated atherogenesis. *Semin Arthritis Rheum.* 2005; 35:8-17.
- González-Gay MA, González-Juanatey C, Vazquez-Rodriguez TR, et al. Endothelial dysfunction, carotid intima-media thickness, and accelerated atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2008; 38:67-70.
- González-Juanatey C, Llorca J, García-Porrúa C, et al. Effect of anti-tumor necrosis factor alpha therapy on the progression of subclinical atherosclerosis in severe rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006; 55:150–3.
- González-Juanatey C, Llorca J, Martín J, González-Gay MA. Carotid intima-media thickness predicts the development of CV events in patients with rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2009; 38:366-71.
- González-Juanatey C, Llorca J, Testa A, Revuelta J, García-Porrúa C, González-Gay MA. Increased prevalence of severe subclinical atherosclerotic findings in long-term treated rheumatoid arthritis patients without clinically evident atherosclerotic disease. *Medicine (Baltimore).* 2003; 82:407-13.
- Goodson NJ, Symmons DP, Scott DG, Bunn D, Lunt M, Silman AJ. Baseline levels of C-reactive protein and prediction of death from cardiovascular disease in patients with inflammatory polyarthritis: a ten-year followup study of a primary care-based inception cohort. *Arthritis Rheum.* 2005; 52:2293-9.
- Greenland P, LaBree L, Azen SP, Doherty TM, Detrano RC. Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals. *JAMA.* 2004; 291:210–5.
- Greenland P, Alpert JS, Beller GA, et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 56:e50–e103.
- Greenland P, Bonow RO, Brundage BH, et al. ACCF/AHA 2007 Clinical Expert Consensus Document on Coronary Artery Calcium Scoring by Computed Tomography in Global Cardiovascular Risk Assessment and in Evaluation of Patients With Chest Pain. *Circulation.* 2007; 115:402-26.
- Greenland P, Smith SC Jr, Grundy SM. Improving coronary heart disease risk assessment in asymptomatic people. The role of traditional risk factors and noninvasive cardiovascular tests. *Circulation.* 2001; 104:1863-7.
- Hoeks AP, Willekes C, Boutouyrie P, et al. Automated detection of local artery wall thickness based on M-line signal processing. *Ultrasound Med Biol.* 1997; 23:1017–23.
- Hollander M, Bots ML, Iglesias del Sol A, et al. Carotid plaques increase the risk of stroke and subtypes of cerebral infarction in asymptomatic elderly. The Rotterdam study. *Circulation.* 2002; 105:2872-7.

- Holmqvist ME, Wedrén S, Jacobsson LT, et al. Rapid increase in myocardial infarction risk following diagnosis of rheumatoid arthritis amongst patients diagnosed between 1995 and 2006. *J Intern Med*. 2010; 268:578–85.
- Iglesias del Sol A, Bots ML, Grobbee DE, Hofman A and Witteman JCM. Carotid intima-media thickness at different sites: relation to incident myocardial infarction. The Rotterdam Study. *Eur Heart J*. 2002; 23: 934–40.
- Ikeda N, Kogame N, Iijima R, et al. Carotid artery intima-media thickness and plaque score can predict the SYNTAX score. *Eur Heart J*. 2012; 33:113–9.
- International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*. 2009; 32:1327–34.
- Iwasaki K, Matsumoto T, Furukawa H, Samukawa M. Prevalence of coronary artery disease in asymptomatic patients with abnormal intima-media thickness by 64-slice computed tomography. *Elsevier Ireland Ltd*. 2008 .doi:10.1016 /j.ijcard. 2008.12.113.
- Jacobson TA, Griffiths GG, Varas C, Gause D, Sung JC, Ballantyne CM. Impact of evidence-based “clinical judgment” on the number of American adults requiring lipid-lowering therapy based on updated NHANES III data: National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med*. 2000; 160:1361-9.
- Jacobsson LT, Turesson C, Hanson RL, et al. Joint swelling as a predictor of death from CV disease in a population study of Pima Indians. *Arthritis Rheum*. 2001; 44:1170-6.
- Junyent M, Zambón D, Gilabert R, Núñez I, Cofán M, Ros E. Carotid Atherosclerosis and Vascular Age in the Assessment of Coronary Heart Disease Risk beyond the Framingham Risk Score. *Atherosclerosis*. 2008; 196:803-9.
- Kannel WB, D’Agostino RB, Sullivan L, Wilson PW. Concept and usefulness of CV risk profiles. *Am Heart J*. 2004; 148:16-26.
- Karimollah HT: Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis for medical diagnostic test evaluation. *Caspian J Intern Med*. 2013; 4:627-35.
- Karpouzas GA, Malpeso J, Choi TY, Li D, Munoz S, Budoff MJ. Prevalence, extent and composition of coronary plaque in patients with rheumatoid arthritis without symptoms of prior diagnosis of coronary artery disease. *Ann Rheum Dis*. 2014; 73:1797-804.
- Kerekes G, Soltész P, Nurmohamed MT, et al. Validated methods for assessment of subclinical atherosclerosis in rheumatology. *Nat Rev Rheumatol*. 2012; 8:224-34.
- Kitamura A, Iso H, Imano H, et al. Carotid intima-media thickness and plaque characteristics as a risk factor for stroke in Japanese elderly men. *Stroke*. 2004; 35:2788-94.
- Lakoski SG, Greenland P, Wong ND, et al. Coronary artery calcium scores and risk for cardiovascular events in women classified as “low risk” based on Framingham risk score: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Arch Intern Med*. 2007; 167: 2437-42.

- Lester SJ, Eleid MF, Khandheria BK, et al. Carotid intima-media thickness and coronary artery calcium score as indications of subclinical atherosclerosis. *Mayo Clin Proc.* 2009; 84:229–33.
- Lindhardsen J, Ahlehoff O, Gislason GH, et al. The risk of myocardial infarction in rheumatoid arthritis and diabetes mellitus: a Danish nationwide cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2011; 70:929–34.
- López-Longo FJ, Oliver-Miñarro D, de la Torre I, et al. Association between anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and ischemic heart disease in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009; 61:419–24.
- Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima–media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation.* 2007; 115:459–67.
- Maeda S, Nakanishi S, Yoneda M, et al. Association between small dense LDL, HDL subfractions (HDL2, HDL3) and risk of atherosclerosis in Japanese-Americans. *J Atheroscler Thromb.* 2012; 19:444–52.
- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension; European Society of Cardiology. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2007; 25:1105–87. (*Eur Heart J.* 2007; 28:1462–536) Erratum in: *J Hypertens.* 2007; 25:1749.
- Meune C, Touze E, Trinquart L, Allanore Y. High risk of clinical cardiovascular events in rheumatoid arthritis: Levels of associations of myocardial infarction and stroke through a systematic review and meta-analysis. *Arch Cardiovasc Dis.* 2010;103:253–61.
- Nambi V, Chambless L, Folsom AR, et al. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 55:1600–7.
- Naqvi TZ, Lee MS. Carotid Intima-media thickness and plaque in cardiovascular risk assessment. *JACC Cardiovasc. Imaging.* 2014; 7:1025–38.
- Naqvi TZ, Mendoza F, Rafii F, et al. High prevalence of ultrasound detected carotid atherosclerosis in subjects with low Framingham risk score: potential implications for screening for subclinical atherosclerosis. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010; 23:809–15.
- Naredo E, Möller I, Corrales A, et al. Automated radiofrequency-based ultrasound measurement of common carotid intima-media thickness in rheumatoid arthritis patients treated with synthetic versus biologic disease-modifying antirheumatic drugs. *Rheumatology (Oxford).* 2013; 52:376–81.
- Naredo E, Möller I, Gutierrez M, et al. Multi-examiner reliability of automated radio frequency-based ultrasound measurements of common carotid intima-media thickness in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2011; 50:1860–4.

- National Institutes of Health; National Heart Lung, and Blood Institute; 2002 National Cholesterol Education Program. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III): Final Report. NIH Publication No. 02-5215. September 2002.
- Newman AB, Naydeck BL, Ives DG, et al. Coronary artery calcium, carotid artery wall thickness, and cardiovascular disease outcomes in adults 70 to 99 years old. *Am J Cardiol.* 2008; 101:186–92.
- O’Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults: Cardiovascular Health Study. *N Engl J Med.* 1999; 340:14-22.
- O’Malley PG, Taylor AJ, Jackson JL, Doherty TM, Detrano RC. Prognostic value of coronary electron-beam computed tomography for coronary heart disease events in asymptomatic populations. *Am J Cardiol.* 2000, 85:945–8.
- Oei HH, Vliegenthart R, Hak AE, et al. The association between coronary calcification assessed by electron beam computed tomography and measures of extracoronary atherosclerosis. The Rotterdam Coronary Calcification Study. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 39:1745-51.
- Okwuosa TM, Greenland P, Ning H, et al. Distribution of coronary artery calcium scores by Framingham 10-year risk strata in the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) potential implications for coronary risk assessment. *J Am Coll Cardiol.* 2011; 57:1838–45.
- Orloff DG. Use of surrogate endpoints: a practical necessity in lipid-altering and antiatherosclerosis drug development. *Am J Cardiol.* 2001; 87:35A–41A.
- Oudkerk M, Stillman AE, Halliburton SS, et al. Coronary artery calcium screening: current status and recommendations from the European Society of Cardiac Radiology and North American Society for Cardiovascular Imaging. *Eur Radiol.* 2008; 18:2785–807.
- Paccou J, Renard C, Liabeuf S, et al. Coronary and Abdominal Aorta Calcification in Rheumatoid Arthritis: Relationships with Traditional Cardiovascular Risk Factors, Disease Characteristics, and Concomitant Treatments. *J Rheumatol.* 2014; 41:2137–44.
- Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J.* 2012; 33:1635–701.
- Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, et al. EULAR evidence-based recommendations for CV risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69:325-31.

- Pieringer H, Pichler M. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with rheumatoid arthritis: vascular alterations and possible clinical implications. *QJM*. 2011; 104:13–26.
- Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986; 74:1399-406.
- Pletcher MJ, Tice JA, Pignone M, Browner WS. Using the coronary artery calcium score to predict coronary heart disease events: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2004; 164:1285–92.
- Polak JF, Pencina MJ, Pencina KM, et al. Carotid-wall intima–media thickness and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2011; 365:213–21.
- Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et al. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Addenda. Addendum I. *Eur Heart J*. 2011; 32:1769–818 //// SCORE charts including HDL-C are available as Addendum I to these guidelines on the ESC website (<http://www.escardio.org/guidelines>)
- Rodríguez-Rodríguez L, González-Juanatey C, García-Bermúdez M, et al. CCR5Δ32 variant and cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2011; 13:R133.
- Rodríguez-Rodríguez L, González-Juanatey C, Palomino-Morales R, et al. TNFA-308 (rs1800629) polymorphism is associated with a higher risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. *Atherosclerosis*. 2011; 216:125–30.
- Roman MJ, Moeller E, Davis A, et al. Preclinical carotid atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med*. 2006; 144:249-56.
- Roman MJ, Naqvi TZ, Gardin JM, et al. Clinical application of noninvasive vascular ultrasound in cardiovascular risk stratification: A report from the american society of echocardiography and the society of vascular medicine and biology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2006; 19:943-54.
- Ros E, Zambón D, Gilabert R. Técnicas de diagnóstico de aterosclerosis preclínica y su utilización para mejorar la predicción de riesgo cardiovascular. *Clin Invest Arterioscler*. 2002; 14:187-97.
- Rosales-Alexander JL, Salvatierra J, Llorca J, et al. Cardiovascular risk assessment in rheumatoid arthritis: impact of the EULAR recommendations on a national calibrated score risk index. *Clin Exp Rheumatol*. 2014; 32:237–42.
- Salmon JE, Roman MJ. Subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Am J Med*. 2008; 121:S3-8.
- Salonen JT, Salonen R. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb*. 1991; 11:1245-9.

- Sattar N, McCarey DW, Capell H, McInnes IB. Explaining how "high-grade" systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. *Circulation*. 2003; 108:2957-63.
- Schreuder FH, Graf M, Hameleers JM, et al. Measurement of common carotid artery intima-media thickness in clinical practice: comparison of B-mode and RF-based technique. *Ultraschall Med*. 2009; 30:459–65.
- Smith SC Jr, Greenland P, Grundy SM. AHA Conference Proceedings. Prevention Conference V. Beyond secondary prevention: identifying the highrisk patients for primary prevention: executive summary. *Circulation*. 2000; 101:111-6.
- Solomon DH, Kremer J, Curtis JR, et al. Explaining the cardiovascular risk associated with rheumatoid arthritis: traditional risk factors versus markers of rheumatoid arthritis severity. *Ann Rheum Dis*. 2012; 69:1920–5.
- Solomon DH, Peters MJ, Nurmohamed MT, Dixon W. Unresolved questions in rheumatology: motion for debate: the data support evidence-based management recommendations for cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2013; 65:1675-83.
- Spence JD. Ultrasound measurement of carotid plaque as a surrogate outcome for coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2002; 89(suppl):10B–15B; discussion 15B–16B.
- Stamatelopoulos KS, Kitas GD, Papamichael CM, et al. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis versus diabetes: a comparative study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009; 29: 1702-8.
- Stein JH, Fraizer MC, Aeschlimann SE, Nelson-Worel J, McBride PE, Douglas PS. Vascular age: integrating carotid intima-media thickness measurements with global coronary risk assessment. *Clin Cardiol*. 2004; 27:388-392.
- Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008; 21:93–111.
- Störk S, van den Beld AW, von Schacky C, et al. Carotid artery plaque burden, stiffness, and mortality risk in elderly men. A prospective, population-based cohort study. *Circulation*. 2004; 110:344-8.
- The Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention. Developed in collaboration with the International Atherosclerosis Society. Appropriate use criteria for carotid intima media thickness testing. *Atherosclerosis*. 2011; 214:43-6.
- Tota-Maharaj R, Blaha MJ, Rivera JJ, et al. Differences in coronary plaque composition with aging measured by coronary computed tomography angiography. *Int J Cardiol*. 2012; 158:240–5.
- Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, et al. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004–2006). An update on behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th

- Watching the Risk Symposium, 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. *Cerebrovasc Dis.* 2007; 23:75–80.
- Van der Meer I, Bots M, Hofman A, Iglesias del Sol A, Van der Kuip D, Witterman J. Predictive value of non-invasive measures of atherosclerosis for incident myocardial infarction. The Rotterdam study. *Circulation.* 2004; 109:1089-94.
 - Van Sijl AM, Peters MJ, Knol DK, et al. Carotid intima media thickness in rheumatoid arthritis as compared to control subjects: a meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2011; 40:389-97.
 - Veller MG, Fisher CM, Nicolaides AN, et al. Measurement of the ultrasonic intima-media complex thickness in normal subjects. *J Vasc Surg.* 1993; 17:719–25.
 - Wållberg-Jonsson S, Johansson H, Ohman ML, Rantapää-Dahlqvist S. Extent of inflammation predicts CV disease and overall mortality in seropositive rheumatoid arthritis. A retrospective cohort study from disease onset. *J Rheumatol.* 1999; 26:2562-71.
 - Wang S, Yiu KH, Mok MY, et al. Prevalence and extent of calcification over aorta, coronary and carotid arteries in patients with rheumatoid arthritis. *J Intern Med.* 2009; 266:445-52.
 - Yiu KH, Mok MY, Wang S, et al. Prognostic role of coronary calcification in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol.* 2012; 30:345–50.
 - Youden WJ: An index for rating diagnostic tests. *Cancer.* 1950; 3:32-5.
-

ANEXO I. OTROS ARTÍCULOS RELACIONADOS CON ESTA TESIS EN LOS QUE HA PARTICIPADO EL DOCTORANDO

ARTÍCULOS EN RELACIÓN CON LA ESTRATIFICACION DEL RIESGO CARDIOVASCULAR EN LA ARTRITIS REUMATOIDE

- **Gómez-Vaquero C, Corrales A, Zacarías A, Rueda-Gotor J, Blanco R, González-Juanatey C, Llorca J, González-Gay MA.** SCORE and REGICOR function charts underestimate the cardiovascular risk in Spanish patients with rheumatoid arthritis. **Arthritis Res Ther.** **2013; 15:R91.**

ARTÍCULOS EN RELACIÓN CON LA TÉCNICA DE US CAROTÍDEA EN LA ARTRITIS REUMATOIDE

- **Naredo E, Möller I, Gutiérrez M, Bong DA, Cobo T, Corominas H, Corrales A, Di Geso L, Garcia-Vivar ML, Iagnocco A, Macarrón P, Navio T, Garrido J, González-Juanatey C.** Multi-examiner reliability of automated radiofrequency-based ultrasound measurements of common carotid intima-media thickness in rheumatoid arthritis. **Rheumatology (Oxford).** **2011; 50:1860-4.**
- **Naredo E, Möller I, Corrales A, Bong DA, Cobo-Ibáñez T, Corominas H, Garcia-Vivar ML, Macarrón P, Navio T, Richi P, Iagnocco A, Garrido J, Martínez-Hernández D.** Automated radiofrequency-based US measurement of common carotid intima-media thickness in RA patients treated with synthetic vs synthetic and biologic DMARDs. **Rheumatology (Oxford).** **2013; 52:376-81.**

ARTÍCULOS EN RELACIÓN CON EL ESTUDIO DE FACTORES GENÉTICOS Y EL RIESGO CARDIOVASCULAR EN ARTRITIS REUMATOIDE

- **García-Bermúdez M, López-Mejías R, González-Juanatey C, Corrales A, Robledo G, Castañeda S, Miranda-Fillooy JA, Blanco R, Fernández-Gutiérrez B, Balsa A, González-Alvaro I, Gómez-Vaquero C, Llorca J, Martín J, González-Gay MA.** Analysis of the interferon gamma (rs2430561, +874T/A) functional gene variant in relation to the presence of cardiovascular events in rheumatoid arthritis. **PLoS One.** **2012; 7:e47166.**
- **García-Bermúdez M, González-Juanatey C, López-Mejías R, Teruel M, Corrales A, Miranda-FillooyJA, Castañeda S, Balsa A, Fernández-Gutierrez B, González-Álvaro I, Gómez-Vaquero C, Blanco R, Llorca J, Martín J, González-Gay MA.** Study of association of CD40-CD154 gene polymorphisms with disease susceptibility and cardiovascular risk in Spanish rheumatoid arthritis patients. **PLoS One.** **2012; 7:e49214.**

- **García-Bermúdez M**, López-Mejías R, González-Juanatey C, **Corrales A**, Castañeda S, Miranda-Fillooy JA, Gómez-Vaquero C, Fernández-Gutiérrez B, Balsa A, Pascual-Salcedo D, Blanco R, González-Álvaro I, Llorca J, Martín J, González-Gay MA. Association study of MIA3 rs17465637 polymorphism with cardiovascular disease in rheumatoid arthritis patients. **DNA Cell Biol.** **2012**; **31**:1412-7.
- **García-Bermúdez M**, López-Mejías R, González-Juanatey C, **Corrales A**, Castañeda S, Ortiz AM, Miranda-Fillooy JA, Gómez-Vaquero C, Fernández-Gutiérrez B, Balsa A, Pascual-Salcedo D, Blanco R, Llorca J, Martín J, González-Gay MA. CARD8 rs2043211 (p.C10X) polymorphism is not associated with disease susceptibility or cardiovascular events in Spanish rheumatoid arthritis patients. **DNA Cell Biol.** **2013**; **32**:28-33.
- **García-Bermúdez M**, López-Mejías R, Genre F, Castañeda S, González-Juanatey C, Llorca J, **Corrales A**, Miranda-Fillooy JA, Rueda-Gotor J, Gómez-Vaquero C, Rodríguez-Rodríguez L, Fernández-Gutiérrez B, Pascual-Salcedo D, Balsa A, López-Longo FJ, Carreira P, Blanco R, González-Álvaro I, Martín J, González-Gay MA. SMAD3 rs17228212 Gene Polymorphism Is Associated with Reduced Risk to Cerebrovascular Accidents and Subclinical Atherosclerosis in Anti-CCP Negative Spanish Rheumatoid Arthritis Patients. **PLoS One.** **2013**; **21**;8(10):e77695.
- **García-Bermúdez M**, López-Mejías R, Genre F, Castañeda S, González-Juanatey C, Llorca J, **Corrales A**, Miranda-Fillooy JA, Rueda-Gotor J, Gómez-Vaquero C, Rodríguez-Rodríguez L, Fernández-Gutiérrez B, Pascual-Salcedo D, Balsa A, López-Longo FJ, Carreira P, Blanco R, González-Álvaro I, Martín J, González-Gay MA. Correction: SMAD3 rs17228212 Gene Polymorphism Is Associated with Reduced Risk to Cerebrovascular Accidents and Subclinical Atherosclerosis in Anti-CCP Negative Spanish Rheumatoid Arthritis Patients . **PLoS One.** **2013**;21;8(11).
- **López-Mejías R**, Genre F, García-Bermúdez M, Castañeda S, González-Juanatey C, Llorca J, **Corrales A**, Miranda-Fillooy JA, Rueda-Gotor J, Gómez-Vaquero C, Rodríguez-Rodríguez L, Fernández-Gutiérrez B, Balsa A, Pascual-Salcedo D, López-Longo FJ, Carreira P, Blanco R, González-Álvaro I, Martín J, González-Gay MA. The 11q23.3 genomic region-rs964184-is associated with cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. **Tissue Antigens.** **2013**; **82**:344-7.
- **López-Mejías R**, Genre F, García-Bermúdez M, **Corrales A**, González-Juanatey C, Llorca J, Miranda-Fillooy JA, Rueda-Gotor J, Blanco R, Castañeda S, Martín J, González-Gay MA. The ZC3HC1 rs11556924 polymorphism is associated with increased carotid intima-media thickness in patients with rheumatoid arthritis. **Arthritis Res Ther.** **2013**; **15**:R152.
- **García-Bermúdez M**, López-Mejías R, Genre F, Castañeda S, González-Juanatey C, Llorca J, **Corrales A**, Miranda-Fillooy JA, Pina T, Gómez-Vaquero C, Rodríguez-Rodríguez L, Fernández-Gutiérrez B, Pascual-Salcedo D, Balsa A, López-Longo FJ, Carreira P, Blanco R, González-Álvaro I, Martín J,

González-Gay MA. Single-nucleotide polymorphisms at the 9p21.3 genomic region not associated with the risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. **Tissue Antigens**. 2013; **82**: 405-9.

- **López-Mejías R**, Genre F, **Corrales A**, González-Juanatey C, Ubilla B, Llorca J, José A Miranda-Filloy JA, Pina T, Blanco R, Castañeda S, Martín J, González-Gay MA. Investigation of a PON1 gene polymorphism(rs662 polymorphism) as predictor of subclinical atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. **Ann Rheum Dis**. 2014; **73**:1749-50.
- **López-Mejías R**, Genre F, García-Bermúdez M, Ubilla B, Castañeda S, Llorca J, González-Juanatey C, **Corrales A**, Miranda-Filloy JA, Pina T, Gómez-Vaquero C, Rodríguez-Rodríguez L, Fernández-Gutiérrez B, Balsa A, Pascual-Salcedo D, López-Longo FJ, Carreira P, Blanco R, Martín J, González-Gay MA. Lack of association between ABO, PPAP2B, ADAMST7, PIK3CG, and EDNRA and carotid intima-media thickness, carotid plaques, and cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. **Mediators Inflamm**. 2014; Article ID 756279. doi: 10.1155/2014/756279. Epub 2014 Mar 25.
- **García-Bermúdez M**, López-Mejías R, Genre F, Castañeda S, Llorca J, González-Juanatey C, **Corrales A**, Ubilla B, Miranda-Filloy JA, Pina T, Gómez-Vaquero C, Rodríguez-Rodríguez L, Fernández-Gutiérrez B, Balsa A, Pascual-Salcedo D, López-Longo FJ, Carreira P, Blanco R, Martín J, González-Gay MA. Interferon regulatory factor 5 genetic variants are associated with cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. **Arthritis Res Ther**. 2014; **16**:R146.
- **Genre F**, López-Mejías R, García-Bermúdez M, Castañeda S, González-Juanatey C, Llorca J, **Corrales A**, Ubilla B, Miranda-Filloy JA, Pina T, Gómez-Vaquero C, Rodríguez-Rodríguez L, Fernández-Gutiérrez B, Balsa A, Pascual-Salcedo D, López-Longo FJ, Carreira P, Blanco R, González-Álvaro I, Martín J, González-Gay MA. Osteoprotegerin CGA haplotype protection against cerebrovascular complications in anti-CCP negative patients with rheumatoid arthritis. **PLoS One**. 2014; **9**:e106823.
- **García-Bermúdez M**, López-Mejías R, Genre F, Castañeda S, **Corrales A**, Llorca J, González-Juanatey C, Ubilla B, Miranda-Filloy JA, Pina T, Gómez-Vaquero C, Rodríguez-Rodríguez L, Fernández-Gutiérrez B, Balsa A, Pascual-Salcedo D, López-Longo FJ, Carreira P, Blanco R, Martín J, González-Gay MA. Lack of association between JAK3 gene polymorphisms and cardiovascular disease in Spanish patients with rheumatoid arthritis. **Biomed Res Int**. 2015;2015:318364. doi: 10.1155/2015/318364. Epub 2015 Mar 1.

ARTÍCULOS EN RELACIÓN CON EL ESTUDIO DE FACTORES METABÓLICOS DEL RIESGO CARDIOVASCULAR EN ARTRITIS REUMATOIDE

- **López-Mejías R**, Ubilla B, Genre F, **Corrales A**, Hernández JL, Ferraz-Amaro I, Tsang L, Llorca J, Blanco R, González-Juanatey C, Gonzalez-Gay MA, Dessein PH. Osteoprotegerin Concentrations Relate

Independently to Established Cardiovascular Disease in Rheumatoid Arthritis. **J Rheumatol.** **2015;** **42:39-45.**

ARTÍCULOS EN RELACIÓN CON EL ESTUDIO DE FACTORES VASCULARES DEL RIESGO CARDIOVASCULAR EN ARTRITIS REUMATOIDE

- **López-Mejías R, Corrales A,** Genre F, Hernández JL, Ochoa R, Blanco R, González-Juanatey C, Martín J, Llorca J, González-Gay MA. Angiopoietin-2 serum levels correlate with severity, early onset and cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. **Clin Exp Rheumatol.** **2013; 31:761-6.** Epub 2013 Jul 24.
- **Dessein PH,** Lopez-Mejias R, Ubilla B, Genre F, **Corrales A,** Hernandez JL, Ferraz-Amaro I, Tsang L, Pina T, Llorca J, Blanco R, Gonzalez-Juanatey C, Gonzalez-Gay MA. TNF-related apoptosis-inducing ligand and cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. **Clin Exp Rheumatol.** **2015 May 11.** [Epub ahead of print].

