

TESIS DOCTORAL

ESTUDIO DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN ARTRITIS
REUMATOIDE, SEGUIMIENTO A 5 AÑOS
FACTORES PREDICTORES DE MORBIMORTALIDAD
CARDIOVASCULAR

AUTORA

NURIA VEGAS REVENGA

DIRECTORES

MIGUEL ÁNGEL GONZÁLEZ-GAY MANTECÓN

ALFONSO FERNANDO CORRALES MARTÍNEZ

TUTOR

RICARDO BLANCO ALONSO

UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

Escuela de **Doctorado** de la Universidad de Cantabria

Santander **2023**

UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

PROGRAMA DE DOCTORADO EN MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD



TESIS DOCTORAL

ESTUDIO DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN ARTRITIS REUMATOIDE, SEGUIMIENTO A 5 AÑOS. FACTORES PREDICTORES DE MORBIMORTALIDAD CARDIOVASCULAR

Doctoranda: Nuria Vegas Revenga

Directores: Profesor Miguel Ángel González- Gay Mantecón

Doctor Alfonso Fernando Corrales Martínez

Tutor: Doctor Ricardo Blanco Alonso

Escuela de Doctorado de la Universidad de Cantabria

Santander 2023



El Profesor Miguel Ángel González-Gay Mantecón, jefe de Servicio de Reumatología del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla y Catedrático de Medicina de la Universidad de Cantabria.

El Dr. Alfonso Fernando Corrales Martínez, Facultativo Especialista de Área de Reumatología del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.

El Dr. Ricardo Blanco Alonso, jefe de Sección de Reumatología del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.

CERTIFICAN:

Que el trabajo titulado “Estudio de riesgo cardiovascular en artritis reumatoide, seguimiento a 5 años. Factores predictores de morbimortalidad cardiovascular” que presenta Doña. Nuria Vegas Revenga para optar al grado de Doctora 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 12 de diciembre de 2022.

AGRADECIMIENTOS:

Quiero mostrar mi agradecimiento:

Al Profesor González-Gay y al Dr. Corrales, directores de la tesis, por el esfuerzo que le han dedicado, por su espíritu crítico y rigor científico. Por permitirme continuar su línea de investigación, porque fueron ellos los que me ofrecieron esta posibilidad y con su ayuda ha podido ser una realidad.

A todos aquellos compañeros de profesión, que de una forma directa o indirecta han aportado su esfuerzo y tiempo para la elaboración del presente trabajo. Al Servicio de Reumatología del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla y al Grupo de Investigación de Epidemiología genética y arterioesclerosis en enfermedades inflamatorias sistémicas del IDIVAL (Instituto de Investigación Sanitaria Valdecilla), porque gracias a ellos he aprendido gran parte de lo que sé de la reumatología. A doña Virginia Portilla, nuestra enfermera, que siempre nos regala su apoyo y compañía en el trabajo. Al Dr. Javier Llorca Díaz por su apoyo en el desarrollo y análisis estadístico. Al Dr. Iván Ferraz por aportar sus datos y análisis para hacer este proyecto más sólido.

Así como a los pacientes que se han prestado de forma altruista para poder realizar el estudio.

A Lucia C. Domínguez, que el MIR quiso poner en mi camino y ha sido y sigue siendo un apoyo diario.

Le dedico la presente tesis al pilar fundamental de mi vida, mi familia. Agradecida de poder contar con ellos incondicionalmente. Y por último a Borja, no por ello menos importante, por su comprensión y apoyo en cualquier circunstancia.

CONTENIDO:

I.	INTRODUCCIÓN.....	15
1.1	Artritis Reumatoide	17
1.1.1	Definición.....	17
1.1.2	Epidemiología.....	17
1.1.3	Etiopatogenia.....	18
1.1.4	Diagnóstico. Criterios de clasificación	20
1.1.5	Actividad de la enfermedad	22
1.1.6	Tratamiento	25
1.1.7	Manifestaciones extraarticulares, comorbilidades y pronóstico de la artritis reumatoide.....	25
1.2	Enfermedad cardiovascular en la artritis reumatoide.....	26
1.2.1	Factores de riesgo cardiovascular en artritis reumatoide	27
1.3	Cálculo del riesgo cardiovascular en la población general	32
1.3.1	SCORE.....	32
1.3.2	QRISK3	36
1.4	Cálculo del riesgo cardiovascular en la artritis reumatoide.....	38
1.4.1	mSCORE _{EULAR}	38
1.4.2	QRISK3	39
1.5	Estratificación del riesgo cardiovascular en población general y en artritis reumatoide.....	39
1.6	Herramientas no invasivas para identificar la aterosclerosis subclínica. .	40
1.6.1	Índice tobillo-brazo.....	41
1.6.2	Tomografía computarizada multidetector (TCMD) coronaria.	41
1.6.3	Ultrasonografía carotídea.	42
1.7	Reestratificación del riesgo cardiovascular en la artritis reumatoide tras la aplicación de técnicas de imagen.	45
II.	JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	49
2.1	Justificación	51
2.2	Hipótesis	51

2.3 Objetivos	52
III. MATERIAL Y MÉTODOS COMUNES	55
3.1 Pacientes	59
3.1.1 Criterios de inclusión.....	59
3.1.2 Criterios de exclusión.....	59
3.1.3 Consentimiento informado	61
3.1.4 Recogida de datos, análisis de laboratorio y evolución clínica	61
3.1.5 Evaluación del riesgo cardiovascular basal mediante el índice SCORE, mSCORE _{EULAR} 2010, mSCORE _{EULAR} 2016 y QRISK3.....	63
3.2 Examen mediante ultrasonografía carotídea.	64
3.2.1 Medición del Grosor Intima-Media Carotídea.....	65
3.2.2 Detección placa de ateroma en la carótida	66
IV. ARTÍCULOS: MATERIAL Y MÉTODOS PARTICULARES, RESULTADOS Y DISCUSIÓN	69
4.1 ARTÍCULO PRIMERO:	71
4.1.1 Objetivo.....	71
4.1.2 Material y Métodos Particulares.....	71
4.1.3 Resultados	74
4.1.4 Discusión	82
4.1.5 Conclusión	85
4.1.6 Separata de Artículo 1º	85
4.2 ARTÍCULO SEGUNDO:	99
4.2.1 Objetivo.....	99
4.2.2 Material y Métodos Particulares.....	99
4.2.3 Resultados	101
4.2.4 Discusión	107
4.2.5 Conclusión	109
4.2.6 Separata de Artículo 2º	109
4.3 ARTÍCULO TERCERO:	121
4.3.1 Objetivo.....	121
4.3.2 Material y Métodos Particulares.....	121
4.3.3 Resultados	123

4.3.4 Discusión	128
4.3.5 Separata de Artículo 3º	131
4.4 ARTÍCULO CUARTO:	141
4.4.1 Objetivo	141
4.4.2. Material y Métodos Particulares.....	141
4.4.3 Resultados.....	144
4.4.4 Discusión	151
4.4.5 Separata de Artículo 4º	154
V. DISCUSIÓN FINAL	163
VI. CONCLUSIONES.....	181
VII. BIBLIOGRAFÍA	185
VIII. ANEXOS	205
ANEXO I. Producción científica relacionada con la línea de investigación y metodología de la tesis doctoral:	207

ABREVIATURAS:

ACR: *American college of rheumatology.*

ACVA: Accidente cerebrovascular.

AINE: Antiinflamatorio no esteroideo.

AIT: Ataque isquémico transitorio.

APCC: Anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado.

AR: Artritis reumatoide.

CI: Cardiopatía isquémica.

CMH: Complejo mayor de histocompatibilidad.

CV: Cardiovascular.

DE: Desviación estándar.

DM: Diabetes mellitus.

EAP: Enfermedad arterial periférica.

ECV: Eventos cardiovasculares.

EII: Enfermedad inflamatoria intestinal.

EPISER: Prevalencia e impacto de las enfermedades reumáticas en la población adulta española.

EULAR: *European alliance of associations for rheumatology.*

EVA: Escala analógica visual.

FAME: Fármacos modificadores de la enfermedad.

FR: Factor reumatoide.

FRCV: Factores de riesgo cardiovascular.

GIMc: Grosor intima-media carotídea.

HAQ: *Health assessment questionnaire.*

HDL-C: Colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad.

HLA: Antígeno leucocitario humano.

HTA: Hipertensión arterial.

HYC: Homocisteína.

IC: Intervalo de confianza.

IFD: Interfalángica distal.

IFP: Interfalángica proximal.

IL: Interleukina.

IRN: Índice de reclasificación neta.

IMC: Índice de masa corporal.

IQR: Rango intercuartílico.

LDL-C: Colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.

MCF: Metacarpofalángica.

MID: Discriminación integrada mejorada.

MTF: Metatarsofalángica.

NAD: Número de articulaciones dolorosas.

NAT: Número de articulaciones tumefactas.

OR: Odds ratio.

PCR: Proteína C-reactiva.

RCV: Riesgo cardiovascular.

RF: Radiofrecuencia.

RFA: Reactantes de fase aguda.

RR: Riesgo relativo.

SER: Sociedad Española de Reumatología.

SERAP: Evaluación de un modelo de atención de artritis en España.

SCORE: *Systematic coronary risk evaluation*.

mSCORE_{EULAR}: SCORE modificado por EULAR.

SCA: Síndrome coronario agudo.

TAD: Tensión arterial diastólica.

TAS: Tensión arterial sistólica.

TCMD: Tomografía computarizada multidetector.

TFG: Tasa de filtrado glomerular.

TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa.

US: Ultrasonografía.

VSG: Velocidad de sedimentación globular.

I. INTRODUCCIÓN

1.1 Artritis Reumatoide

1.1.1 Definición

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune, sistémica y crónica, que afecta principalmente a pequeñas articulaciones de manera simétrica (1). La lesión primaria es la sinovitis, producida por infiltración de células inmunitarias en la membrana sinovial y la formación de *pannus inflamatorio* (2). Este tejido, rico en células inflamatorias, mediadores inmunológicos y neovasos, es capaz de deteriorar el cartílago articular, de erosionar el hueso subcondral y de destruir tendones y ligamentos, provocando así una discapacidad progresiva (1). La AR se considera una enfermedad articular, pero en ocasiones compromete otros aparatos y sistemas, como respiratorio, cardiovascular, y hematopoyético que reduce la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes (3).

La expresión de esta enfermedad se asocia con autoanticuerpos que se dirigen contra varias moléculas del organismo, incluyendo autoepítomos modificados (1). El avance en la identificación de nuevos autoanticuerpos ha mejorado la sensibilidad para el diagnóstico, permitiendo así que se desarrollen nuevos criterios de clasificación que facilitan el reconocimiento y el estudio de la enfermedad en un estadio precoz (1,4). Un diagnóstico temprano es clave para establecer un objetivo terapéutico, sobre todo en aquellos pacientes con factores de mal pronóstico, como son una alta actividad de la enfermedad, la presencia de autoanticuerpos y daño estructural precoz (1).

1.1.2 Epidemiología

La AR es la enfermedad inflamatoria crónica más frecuente (1).

1.1.2.1 Prevalencia

La prevalencia mundial de la AR oscila entre 0,5-1%, siendo más numerosa en el hemisferio sur y en la población rural (1).

Según el estudio EPISER (prevalencia e impacto de las enfermedades reumáticas en la población adulta española), la prevalencia estimada de AR en la población general española en 2016 es del 0,82% (IC del 95%: 0,59-1,15) (5), es decir, entre 220.000 y 430.000 personas de los 37 millones de españoles de más de 20 años. La edad media de los casos de AR es de 60,48 (DE $\pm 14,85$) años, en general afecta con mayor frecuencia a mujeres (61,5%), zonas urbanas (74,4%), fumadores (56,4%) y con un alto índice de masa corporal (53,8% con sobrepeso) (5).

1.1.2.2 Incidencia

La incidencia anual de la AR es muy variable y depende de muchos factores, incluyendo el sexo, la etnia, la edad y los factores geográficos (6).

Las tasas de incidencia anual se estiman en 16,5 y 29 casos por 100.000 habitantes en el sur y norte de Europa respectivamente (7). Siendo el triple en mujeres que en hombres (8).

En nuestro país, el estudio SERAP (Evaluación de un modelo de atención de artritis en España) de la Sociedad Española de Reumatología (SER) permitió estimar la incidencia de AR en 8,3 casos por cada 100.000 adultos mayores de 16 años (IC del 95%, 7,5-9,2) (8). Con una incidencia por sexo de 11,3 casos por 100.000 (IC del 95%, 10,0-12,8) para las mujeres y de 5,2 casos por 100.000 (IC del 95%, 4,3-6,3) para los varones (8).

1.1.3 Etiopatogenia

La etiología de la AR es desconocida. Hasta la fecha se puede concluir que para su desarrollo requiere de una interacción entre factores genéticos y ambientales, los cuales desencadenan una reacción inmunológica que activa la inflamación. Dicha vía inmunológica alterada se caracteriza por la presencia de células B y T autorreactivas, factores de crecimiento, quimiocinas, moléculas de adhesión y metaloproteinasas de la matriz que conducen a la inflamación seguida del daño articular (9,10).

1.1.3.1 Factores genéticos

Entre los factores genéticos, se han identificado más de 100 genes que actúan sobre la función inmunitaria y son susceptibles de desarrollar una AR en los individuos portadores (11). Uno de los factores de riesgo genético mejor estudiado y más influyente es el haplotipo del CMH (Complejo Mayor de Histocompatibilidad) clase II de un individuo (1,12). La presencia de alelos HLA-clase II (Antígeno leucocitario humano- clase II), que comparten la secuencia en la posición 70-74 en la tercera región hipervariable con el gen DRB1*0401, se denominó epítipo compartido y se comprobó que ocurría más a menudo en los pacientes con AR que en el grupo control (1,12–14). Sin embargo, no todos los individuos portadores de estos genes desarrollan la enfermedad. Además, algunos genotipos de HLA se asocian a expresiones de AR erosivas y más agresivas, en algunos casos con mayor mortalidad (1,13–15).

El riesgo de padecer una AR aumenta de tres a cinco veces si hay algún familiar con la enfermedad, siendo mayor la posibilidad entre hermanos gemelos homocigotos (1). Hoy en día se estima la heredabilidad de la AR alrededor del 40-60% para las artritis seropositivas y en menor grado (20%) para las artritis seronegativas (1).

1.1.3.2 Factores ambientales

Los factores de riesgo ambientales identificados en los últimos años incluyen el hábito tabáquico, infecciones, bajo nivel socioeconómico y/o educativo (1).

El hábito tabáquico es el factor de riesgo ambiental mejor definido. Se ha demostrado que está asociado con la presentación de AR seropositivas en personas genéticamente predispuestas (10).

En las últimas décadas se ha propuesto una etiología infecciosa a través de una infección directa de la membrana sinovial o por la activación de la inmunidad innata. La AR está asociada a la

enfermedad periodontal (*Porphyromonas gingivalis*), aunque la causalidad y la naturaleza de esta relación sigue sin estar todavía bien definida (1). Se han sugerido otros agentes infecciosos (por ejemplo, *Proteus mirabilis*, *Mycoplasma fermentans*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, y virus de Epstein-Barr) como desencadenantes de la AR, sin embargo, estos mecanismos propuestos aún no han sido demostrados (1).

1.1.4 Diagnóstico. Criterios de clasificación

Los últimos criterios de EULAR y ACR (4) para la clasificación de AR mejoran la detección de la enfermedad, lo cual permite un tratamiento dirigido y precoz (16). Identificar y tratar la AR durante la denominada “ventana de oportunidad” es de vital importancia, de esta forma se puede abordar la enfermedad de una manera temprana para favorecer el pronóstico (17,18).

Los criterios ACR/EULAR 2010 tienen una sensibilidad del 80%, con una especificidad entre 90-93% en una población de AR establecida (16). Sin embargo, cuando estos mismos criterios se aplican a una AR de corta evolución, si bien no se modifica su sensibilidad, sí disminuye su especificidad hasta el 33-77% (16).

Los nuevos criterios introducen cambios importantes con respecto a los previos de 1987 (19). Se realizan modificaciones en la valoración clínica (número de articulaciones y simetría), se da más importancia a los hallazgos analíticos (marcadores serológicos y reactantes de fase aguda), se disminuye la importancia de la persistencia temporal (se pueden diagnosticar AR de menos de 6 semanas de duración) (16) y se suprimen de los criterios las manifestaciones consideradas tardías (nódulos reumatoides y erosiones), aunque la presencia de erosiones típicas de AR pueden por sí mismas ser el único requisito para realizar el diagnóstico de una enfermedad evolucionada (16).

Los nuevos criterios de AR sólo se aplicarán a una determinada población diana que debe tener las siguientes características (16):

- Presentar al menos 1 articulación con sinovitis clínica y que dicha sinovitis no pueda explicarse por el padecimiento de otra enfermedad.
- Tener una puntuación ≥ 6 en el sistema de puntuación que se presenta en la tabla 2.

Tabla 1. Criterios revisados de 1987 para la clasificación de la AR (19).

CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN DE LA AR DE ACR (1987)	
1. Rigidez matutina	Rigidez matutina articular que dura al menos una hora.
2. Artritis de 3 o más grupos articulares	Inflamación simultánea de al menos 3 grupos articulares objetivada por un médico. Los 14 grupos articulares son: IFP, MCF, muñecas, codos, rodillas, tobillos y MTF.
3. Artritis de articulaciones de las manos	Inflamación de al menos una articulación de las manos (carpo, MCF, IFP).
4. Artritis simétrica	Afectación simultánea del mismo grupo articular (definido en el criterio 2) en ambos lados del cuerpo.
5. Nódulos reumatoides	Nódulos subcutáneos en prominencias óseas, superficies de extensión o en zonas yuxta-articulares, observadas por un médico.
6. Factor reumatoide en suero	Presencia de valores elevados de factor reumatoide, independientemente del método, con un resultado en controles inferior al 5%.
7. Alteraciones radiológicas	Alteraciones radiológicas típicas de AR en radiografías postero anteriores de las manos. Debe existir erosión u osteoporosis yuxta-articular clara y definida en las articulaciones afectadas.

IFP (Interfalángicas proximales), MCF (Metacarpofalángicas), MTF (Metatarsfalángicas).

Tabla 2. Criterios de Clasificación de ACR/EULAR para AR de 2010 (4)

Afectación articular	
1 articulación grande* afectada	0
2-10 articulaciones grandes afectadas	1
1-3 articulaciones pequeñas** afectadas	2
4-10 articulaciones pequeñas afectadas	3
> 10 articulaciones pequeñas afectadas	5
Serología	
FR y APCC negativos	0
FR y/o APCC positivos bajos (< 3 VN)	2
FR y/o APCC positivos alto (> 3 VN)	3
Reactantes de fase aguda	
VSG y PCR normales	0
VSG y/o PCR elevadas	1
Duración	
<6 semanas	0
≥6 semanas	1

Un paciente será clasificado de AR si la suma total es igual o superior a 6.

*Articulaciones grandes: hombro, codo, cadera, rodilla y tobillo.

**Articulaciones pequeñas: metacarpofalángicas, interfalángicas proximales, segunda a quinta metatarsofalángicas, interfalángicas del primer dedo y muñecas.

1.1.5 Actividad de la enfermedad

De acuerdo con los criterios de clasificación de la AR, el diagnóstico de la enfermedad se basa principalmente en aspectos clínicos, marcadores serológicos y reactantes de fase aguda (PCR y VSG). Los parámetros de laboratorio son relevantes para valorar la actividad de la enfermedad y la posible progresión de la misma. En ocasiones, los pacientes pueden estar clínicamente asintomáticos, pero con elevación de PCR y VSG (20).

Tanto la PCR como la VSG, son un grupo de proteínas sintetizadas principalmente a nivel hepático, en respuesta al estímulo de citocinas asociadas a la inflamación, como la IL-6 (20,21). Si bien son inespecíficos, ya que pueden elevarse en varias circunstancias fisiológicas (durante el embarazo, la menstruación, la edad avanzada, la obesidad...), en la práctica se ha encontrado una fuerte asociación con la actividad de la AR.

Para medir la actividad de la AR de manera más objetiva y cuantificable se han desarrollado varias herramientas. Estos índices integran diferentes aspectos de la enfermedad en un solo valor numérico. Las mediciones más utilizadas son:

❖ **Disease Activity Score 28 (DAS28):**

El DAS28 (22) es una forma continua de medir la actividad de la enfermedad. El resultado se obtiene mediante una fórmula matemática que incluye el número de articulaciones tumefactas (NAT) y el número de articulaciones dolorosas (NAD) al tacto de un total de 28 articulaciones (IFPs, MCFs, carpos, codos, hombros y rodillas), el valor de VSG o PCR y el resultado de la escala analógica visual (EVA) de dolor del paciente. En un primer momento el DAS28 fue desarrollado para utilizarse en ensayos clínicos, pero por la información que aporta se ha considerado una herramienta básica en las consultas de práctica clínica habitual (22). La complejidad de la fórmula matemática favorece el uso de una calculadora preparada (<https://www.das-score.nl/>):

$$\text{DAS28-PCR} = 0.56 \cdot \sqrt{(\text{NAD}28)} + 0.28 \cdot \sqrt{(\text{NAT}28)} + 0.36 \cdot \ln(\text{PCR}+1) + 0.014 \cdot \text{EVA (paciente)} + 0.96$$

$$\text{DAS28- VSG} = 0,56 \times \text{NAD} + 0,28 \times \text{NAT} + 0,7 \times \ln(\text{VSG}) + 0,014 \times \text{EVA (paciente)}$$

Según el valor obtenido, la actividad de la AR se clasifica como (22):

- Remisión si < 2,6.
- Actividad baja de 2,6 a 3,2.
- Actividad moderada de >3,2 hasta 5,1.
- Actividad alta si >5,1.

❖ **Simple Disease Activity Index (SDAI):**

El SDAI es la suma numérica de cinco parámetros (23): recuento de articulaciones dolorosas y tumefactas (basado en una evaluación de 28 articulaciones, como el DAS28), EVA de valoración global del paciente, EVA de valoración global del médico y el valor de la proteína C reactiva

(mg/dL). Se desarrolló para simplificar el complejo cálculo del DAS28, la fórmula es:

SDAI = NAD (28) + NAT (28) + EVA (paciente) + EVA (médico) + PCR (mg/dL).

La actividad de la AR, según los rangos de puntuación resultantes, se clasifica en (23):

- Remisión si $\leq 3,3$.
- Actividad baja entre 3,3 y 11.
- Actividad moderada entre 11 y 26.
- Actividad alta si > 26 puntos.

❖ **Clinical Disease Activity Index (CDAI):**

El CDAI se diferencia del SDAI en que no incluye el valor de la PCR (24). Por este motivo puede realizarse el cálculo en cualquier momento, sin necesidad de tener los valores de una analítica. La fórmula es:

CDAI = NAD (28) + NAT (28) + EVA (paciente) + EVA (médico).

Según el valor obtenido se clasifica la actividad de la AR como (24):

- Remisión si $< 2,8$.
- Actividad baja: $2,8 - \leq 10$
- Actividad moderada: $10 - \leq 22$
- Actividad alta >22 .

❖ **Health Assessment Questionnaire (HAQ):**

El HAQ es una herramienta, autorreportada por el paciente, para valoración de su capacidad funcional (25). Existen también versiones abreviadas, como el HAQ-DI. El cuestionario se compone de 20 preguntas sobre actividades diarias (vestirse, asearse, comer, caminar...) y se responde según la dificultad que percibe el paciente al realizar estas tareas. La puntuación resultante del cálculo oscila entre 0 (no incapacidad) y 3 (máxima incapacidad) (25).

❖ **Routine Assessment of Patient Index 3 (RAPID3):**

El RAPID3 es un índice de actividad que incluye tres medidas autorreportadas por el paciente (26): capacidad funcional en un cuestionario HAQ modificado, el dolor (EVA) y la evaluación global de la enfermedad por el paciente (EVA). Es un índice sencillo que el paciente completa de una manera rápida y se obtiene el resultado con un cálculo simple. Los rangos de puntuación resultantes son (26):

- Remisión: de 0 a 3 puntos.
- Actividad baja: de 3,01 a 6 puntos.
- Actividad moderada: de 6,01 a 12 puntos.
- Actividad alta: > 12 puntos.

1.1.6 Tratamiento

Actualmente no se dispone de un tratamiento etiológico para la AR. La supresión de la inflamación constituye el objetivo principal del tratamiento (27). El arsenal terapéutico lo componen diferentes moléculas que bloquean varias vías patogénicas de la AR (28,29). Entre ellas, los antiinflamatorios no esteroideos (AINES), glucocorticoides, fármacos antireumáticos modificadores de la enfermedad (FAME) sintéticos convencionales (metotrexato, leflunomida, sulfasalazina e hidroxicloroquina), FAMES sintéticos dirigidos (baricitinib, tofacitinib, upadacitinib y filgotinib) y FAME biológicos (inhibidores de factor de necrosis tumoral [anti-TNF], inhibidores de Interleucina 6 [IL6], inhibidor de linfocitos T [abatacept] e inhibidor de linfocitos B [rituximab]). La remisión es el objetivo terapéutico y un tratamiento precoz va a favorecer una mejor respuesta de inicio (27).

1.1.7 Manifestaciones extraarticulares, comorbilidades y pronóstico de la artritis reumatoide

La AR, además de la afectación articular, puede presentar manifestaciones extraarticulares. Estas manifestaciones son la prueba de que la AR es una enfermedad sistémica. Las manifestaciones extraarticulares más

frecuentes son la afectación intersticial pulmonar, la vasculitis o síndrome de Sjögren secundario (1). Asimismo, la inflamación crónica en la AR se asocia al aumento de la incidencia de diversas comorbilidades que influyen en el incremento de la morbilidad y mortalidad en estos pacientes. Las comorbilidades más habituales son la enfermedad CV (coronaria y cerebral sobre todo), las infecciones (también muy influido por el uso de tratamientos inmunosupresores) y el linfoma no Hodgkin (1,30).

Los eventos cardiovasculares representan la mayor proporción del exceso de mortalidad en la AR, siendo la tasa de mortalidad 1,5-1,6 veces más alta que en la población general (1,30–34).

Sin embargo, la supervivencia de los pacientes con AR ha mejorado en los últimos años. Esta situación parece vincularse tanto a un diagnóstico precoz como a un control más eficaz de la enfermedad, gracias a un uso temprano e intenso de las diferentes terapias y a la presencia de nuevas posibilidades terapéuticas (30,31).

1.2 Enfermedad cardiovascular en la artritis reumatoide

La aterosclerosis hace referencia al endurecimiento y la pérdida de elasticidad de la pared arterial de mediano y gran calibre (35). La aterosclerosis o arterioesclerosis, se caracteriza por la formación de una placa en el vaso sanguíneo que conduce al estrechamiento de su lumen. Esta placa puede romperse y formar un trombo intraluminal provocando la isquemia y necrosis del territorio dependiente de la arteria ocluida (35).

De acuerdo con el proceso descrito, la alta incidencia de ECV en pacientes con AR es el resultado de una aterosclerosis acelerada debido a una combinación de: FRCV tradicionales, FRCV inherentes a la AR, factores genéticos e inflamación crónica (36–39). La mortalidad ajustada por edad en pacientes con AR supera al de la población general (40). El aumento del riesgo de muerte prematura en pacientes con AR es en gran parte debido a enfermedad de las arterias coronarias (40).

Los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) clásicos: hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus (DM), dislipemia y hábito tabáquico (acompañados de menor actividad física por la incapacidad funcional de la AR y la obesidad) contribuyen a generar un aumento del RCV. En este contexto, se ha observado que las alteraciones del endotelio (tanto a nivel funcional como morfológico-estructural) son más frecuentes que en la población sana; posiblemente relacionadas con la inflamación mantenida y los efectos cardiotóxicos de los fármacos antirreumáticos (41–45).

1.2.1 Factores de riesgo cardiovascular en artritis reumatoide

Entre los FRCV denominados tradicionales, se incluyen factores modificables como el hábito tabáquico, la diabetes mellitus, la hipertensión arterial, los niveles de LDL-C y HDL-C, la obesidad y el estilo de vida sedentario. Existen además factores no modificables como la edad y el sexo masculino. Sin embargo, se han señalado otros indicadores que podrían contribuir a empeorar el RCV, como la homocisteína, factores protrombóticos y marcadores serológicos de inflamación sistémica (PCR y VSG).

1.2.1.1 Factores de riesgo cardiovascular clásicos

Las diferencias encontradas en los FRCV clásicos entre la población general y los pacientes con AR son:

- 1) Hipertensión arterial (HTA): Los pacientes con AR presentan más riesgo de padecer HTA debido al uso de AINES y/o glucocorticoides y el aumento de citocinas sistémicas (46). La asociación de HTA y AR contribuye a un aumento de la rigidez arterial (menor elasticidad) (41), que equivale a daño de órgano diana y es un marcador subrogado de morbilidad CV. La HTA está infradiagnosticada en pacientes jóvenes con AR y no existe un control óptimo de HTA en pacientes mayores con AR (47).

El grupo de trabajo de Klarenbeek et al. evaluaron el efecto de la actividad inflamatoria y el tratamiento antirreumático sobre la tensión arterial en pacientes con AR de reciente inicio, y concluyen que una

remisión de la actividad de la enfermedad se asocia a una reducción de la tensión arterial (48).

2) Diabetes Mellitus (DM): La prevalencia de la DM no está incrementada en la AR, pero la presencia de resistencia a la insulina (que es promotor de aterosclerosis) sí está aumentada (49,50). Este proceso es responsable de estados subyacentes aterogénicos, como la disfunción endotelial y las alteraciones metabólicas (41). Además, niveles elevados de TNF α en la AR promueve la resistencia a la insulina, que junto a la ausencia de ejercicio puede favorecer la aparición de síndrome metabólico (41).

3) Dislipemia (DLP): Concentraciones elevadas de colesterol total (CT) y lipoproteína de baja densidad (LDL) están asociados a un aumento del riesgo de enfermedad CV en la población general. La relación entre los niveles de HDL y los ECV en la AR es similar a la población sana, ya que concentraciones más altas de HDL se asocian a RCV más bajo (32,51). El HDL participa en el transporte de colesterol inverso, retirando el colesterol de las células en un proceso llamado *eflujo del colesterol*. En un estudio in vitro, el HDL de los pacientes con AR y alta actividad de la enfermedad habían reducido la capacidad del eflujo del colesterol, en comparación con el de pacientes con baja actividad de la enfermedad (51). En condiciones de microambientes inflamatorios, como sucede en la AR, ocurren cambios en la composición de HDL que conducen al deterioro de su función.

La dislipemia afecta a un 55-65% de los pacientes con AR (41). El componente inflamatorio, que produce la enfermedad autoinmune sistémica en las arterias, genera un aumento en el catabolismo de CT y LDL-C en la sangre, lo que puede simular erróneamente niveles más bajos de estos parámetros (52–54). Cuando los pacientes con AR presentan remisión de la enfermedad, el metabolismo de eliminación de lípidos se ralentiza, y los niveles de CT y LDL-C se incrementan (52). Se puede experimentar un aumento de $\geq 30\%$ en LDL-C después de iniciar simplemente un tratamiento con un FAME (52). Este fenómeno se denomina la *paradoja lipídica* (52). De

acuerdo con esta teoría, el momento idóneo para evaluar el RCV es cuando hay un buen control de la AR, y consecuentemente niveles de lípidos y lipoproteínas estables (52).

- 4) Hábito tabáquico: Los pacientes fumadores o exfumadores son 1.5 veces más frecuentes en el grupo de AR que la población general (55). Aparte del evidente aumento de RCV, en la AR se ha demostrado que el tabaquismo presenta un papel etiopatogénico y pronóstico. Los pacientes fumadores suelen debutar con una AR más agresiva, con FR y APCC elevados en sangre periférica, presencia de nódulos reumatoides y mayor progresión radiográfica (56). Trabajos recientes confirman que el humo del tabaco aumenta el riesgo de AR en un 26% en aquellos que fumaban 1-10 paquetes-año y en un 94% en aquellos con ≥ 20 paquetes-año (57). También se ha observado que los hombres fumadores son más susceptibles al desarrollo de AR que las mujeres (57). Además, el humo del tabaco puede influir negativamente en la respuesta a los FAME (57).
- 5) Obesidad: el deterioro musculoesquelético de la AR, favorece un estilo de vida sedentario, y como consecuencia la presencia de obesidad (58). La obesidad ha demostrado ser un FRCV tanto en la población general como en los pacientes con AR (58–60). Este aumento de grasa corporal puede aumentar también la actividad de la enfermedad inflamatoria a través de interacciones en las células inmunes residentes en tejido adiposo (58,61). Incluso el síndrome metabólico es altamente prevalente en pacientes con AR y su identificación es necesaria para prevenir la mortalidad cardiovascular (62).

En series antiguas de pacientes con AR, un IMC bajo en el momento del diagnóstico o durante la evolución de AR se asociaba con un riesgo mayor de muerte cardiovascular, en relación con la *caquexia reumatoide*, que se vincula con la gravedad de la enfermedad, el nivel de inflamación y aumento de niveles de TNF α (63,64).

- 6) Sedentarismo: Los pacientes con AR realizan menos ejercicio físico por el dolor, la fatiga, la inflamación y la destrucción ósea asociada

a la enfermedad (64). La actividad física reduce el RCV gracias a la disminución de la grasa corporal, la disminución de la resistencia insulínica, el aumento de los niveles de HDL y reducción de los niveles de LDL y al descenso de la frecuencia cardíaca y de la tensión arterial (64).

1.2.1.2 Factores de riesgo cardiovascular inherentes a la artritis reumatoide

Para establecer el RCV de los sujetos con AR es importante identificar factores inherentes a esta enfermedad inflamatoria crónica, que favorezcan el desarrollo de aterogénesis y de ECV. Además de los factores de RCV tradicionales y el componente genético (65), la presencia de inflamación crónica puede explicar el desarrollo de aterosclerosis acelerada (66) a través de efectos mediados por citoquinas, complejos inmunes y disfunción endotelial, o por una combinación de estos factores (65,67,68).

Hay evidencia de que el sistema inmune, concretamente las citocinas proinflamatorias son favorecedoras de la aterogénesis acelerada (69–72) y que los pacientes con AR sin ECV previos presentan placas carotídeas con mayor frecuencia que la población general (69,70,73).

Un estado proinflamatorio crónico [elevación de PCR, VSG y citocinas (TNF- α , IL-6...)] en sujetos genéticamente predispuestos (alelos HLA-DRB1*0401 y HLA-DRB1*0404) conduce a un mayor desarrollo de FRCV asociados a AR (13,14,69,74–76).

De esta forma, estudios previos han demostrado que, el recuento de articulaciones inflamadas, la positividad de FR y APCC y los niveles de PCR se asocian de manera directa a la progresión de la placa carotídea (32).

Ciertos tratamientos para la AR, en particular el uso de terapia biológica, puede prevenir el desarrollo de ECV (77). Estos hallazgos sugieren que la reducción de la carga inflamatoria y la inducción de

la remisión de la enfermedad pueden tener un efecto favorable sobre el RCV de los pacientes con AR (77). Sin embargo, no hay estudios prospectivos a largo plazo que vinculen directamente la actividad de la enfermedad con el desarrollo posterior de ECV (77). Dado que la enfermedad CV representa el 35-50% del exceso de mortalidad en pacientes con AR, este factor puede ser clave en reducir el RCV (77).

1.2.1.3 Otros factores de riesgo cardiovascular

Se ha señalado que el aumento de la concentración de homocisteína y fibrinógeno en el suero sanguíneo contribuye a la aterosclerosis acelerada en la AR (78).

- 1) Homocisteína: Es un factor de riesgo independiente potencialmente modificable para enfermedad aterosclerótica (79). Actualmente, se relaciona un ambiente de hiperhomocisteinemia (HHCY) como factor de riesgo para el desarrollo de complicaciones a nivel del sistema cardiovascular (78,79). Lo que se conoce hasta el momento es que la HCY mejora la síntesis de radicales libres, lo que conduce a un mayor deterioro endotelial y aumento de la síntesis de tromboxano con efecto vasoconstrictor (78). La HCY acelera la aterosclerosis a través del aumento de la expresión de moléculas de adhesión y del aumento de la proliferación de monocitos que intensifican la inflamación (78). Además, aumenta la producción de IL-6 e IL-8 en los sinoviocitos de los pacientes con AR, por lo que favorece el daño articular (78). Finalmente, la HCY tiene un efecto protrombótico que aumenta la incidencia de trombosis arterial y venosa (78).

Los niveles excesivamente altos de HCY ocurren entre el 20-40% de los pacientes con AR (78). Una de las razones de esta concentración elevada es el polimorfismo del gen MTHFR TT, que es más frecuente en estos pacientes que en la población general (78). Los niveles de HCY también son más altos en pacientes tratados con MTX y SSZ (49,78) a largo plazo.

- 2) Fibrinógeno: El fibrinógeno se considera un factor independiente de RCV (80,81). Esta proteína interviene por dos vías en la enfermedad cardiovascular. Por un lado, contribuye a la aterotrombosis ya que participa en la agregación plaquetaria (82). Por otro lado, el fibrinógeno se deposita en la pared arterial donde ya se ha formado la placa aterosclerótica, y se convierte en fibrina estimulando así la migración y proliferación de músculo liso (82).

1.3 Cálculo del riesgo cardiovascular en la población general

Para calcular el riesgo de ECV en un individuo existen diversos índices. Dicho cálculo proporciona a los clínicos una información crucial para decidir acerca de la conveniencia de iniciar tratamientos farmacológicos dirigidos a controlar los FRCV modificables. En general, las recomendaciones terapéuticas propuestas para los grupos de bajo, alto y muy alto RCV son similares en todos los índices, pero discrepan cuando se refieren a los individuos de RCV moderado. Las guías coinciden en señalar las limitaciones existentes acerca del manejo del RCV en este subgrupo, que además es en el que tienen lugar la mayor parte de los ECV en términos absolutos (83).

A continuación, se exponen los índices más relevantes a nivel europeo:

1.3.1 SCORE

De acuerdo con las Guías Europeas de Prevención Cardiovascular de 2016 se recomienda emplear el algoritmo SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) (84), elaboradas a partir del análisis de estudios de cohortes Europeas (84). SCORE es un sistema de estimación del RCV, cuya finalidad es realizar un tratamiento preventivo de la enfermedad CV. El presente trabajo se centra en el uso de las guías de 2016, al ser la última versión publicada cuando se elaboró el proyecto actual.

Las tablas SCORE estiman el riesgo de mortalidad por ECV en los próximos 10 años, en población europea de 40 a 65 años (84). Los ECV mortales

incluyen infarto de miocardio, accidentes cerebrovasculares agudos (ACVAs) isquémicos o hemorrágicos u otras enfermedades arteriales oclusivas y muerte súbita de origen cardíaco. Para realizar este cálculo, el SCORE tiene en cuenta el hábito tabáquico, la tensión arterial sistólica (TAS) y el CT (ó la relación CT/HDL-C), así como la edad y sexo del individuo. Los países europeos se clasifican en 2 grupos, según riesgo y mortalidad CV, el grupo de RCV alto y el grupo de RCV bajo. Cada grupo dispone de su tabla SCORE. Para España se recomienda el uso de SCORE para población de bajo RCV. También se han desarrollado SCORE nacionales para determinados países (84).

Con el cálculo de SCORE se establecen 4 grupos de RCV:

- Riesgo CV bajo: SCORE <1%.
- Riesgo CV moderado: SCORE $\geq 1\%$ y <5%, se recomienda mantener un estilo de vida saludable.
- Riesgo CV alto: SCORE calculado entre $\geq 5\%$ y <10%. Se recomienda un estilo de vida saludable y pueden ser candidatos a tratamiento farmacológico.
- Riesgo CV muy alto: SCORE calculado $\geq 10\%$. El tratamiento farmacológico suele ser necesario para modificar los factores de riesgo.

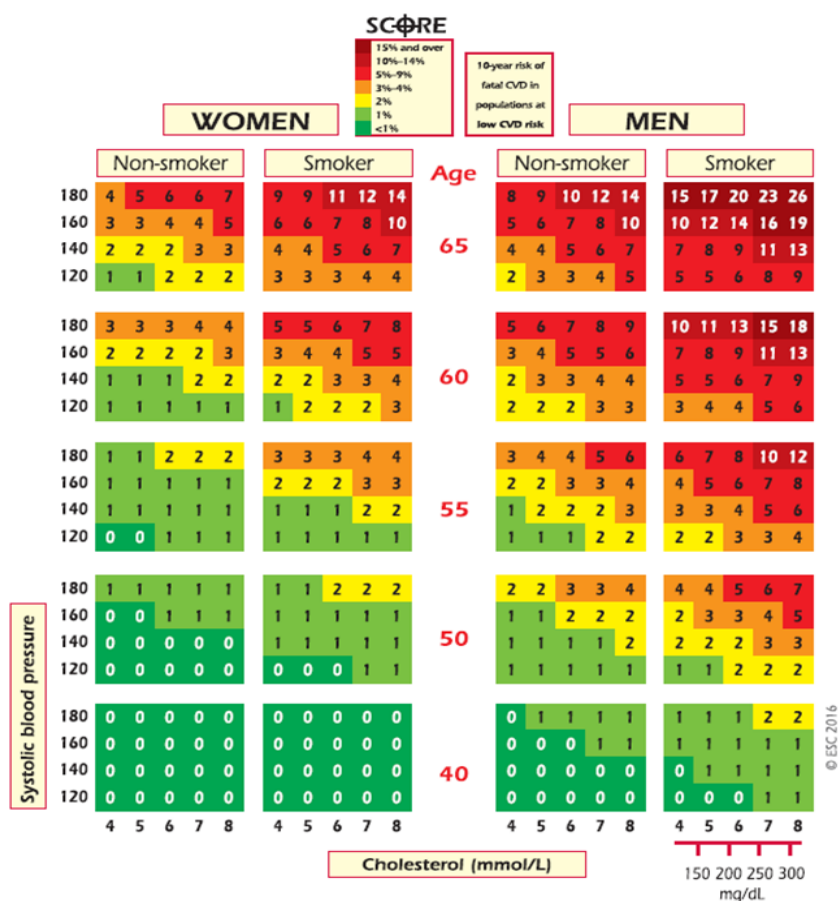


Figura 1. Sistema SCORE para países de bajo riesgo CV (84)

Independientemente del cálculo de SCORE, se contemplan una serie de escenarios en los que es posible clasificar a un individuo directamente en un determinado grupo de RCV (Tabla 3), siendo innecesaria en estos casos la aplicación del SCORE.

Tabla 3. Situaciones de alto o muy alto riesgo CV independientemente del SCORE (84)

Riesgo CV alto	Riesgo CV muy alto
- FRCV no controlados (HTA, dislipemia familiar) - DM tipo 1 o 2 sin lesión de órgano diana y sin FRCV - Insuficiencia renal crónica moderada: TFG 30-60 ml/min/1,73 m²	- Antecedente de enfermedad cardiovascular previa. - Evidencia de aterosclerosis subclínica por técnicas de imagen (placas de ateroma carotídeas, calcificación arterial coronaria y en otras localizaciones, etc) - DM (tipo 1 o 2, con lesión de órgano diana o con 1 FRCV) - Insuficiencia renal crónica grave: TFG <30 ml/min/1,73 m²

Es de destacar que la sola presencia de aterosclerosis subclínica en pruebas de imagen (como placa carotídea, calcio coronario...) clasifica al paciente como de RCV muy alto.

Una de las limitaciones de las guías SCORE de 2016 es que no incluye a las personas mayores de 65 años para calcular el RCV. En estas personas se calcula el SCORE aplicando la edad de 65 años, con la consiguiente infraestimación de su RCV.

Una vez establecido el RCV para cada paciente, las guías presentan un objetivo terapéutico que cumplir. Para facilitar este cálculo se han diseñado herramientas online, donde se vuelcan los datos de los pacientes y se obtiene la valoración final en cuanto al riesgo y las implicaciones terapéuticas de cada uno de ellos.

En el último trimestre del año 2021, después de la publicación de los artículos incluidos en este trabajo, se han presentado las últimas guías SCORE de 2021 (85). Se nos plantea así un nuevo algoritmo, con diferencias importantes respecto al anterior:

- Estima el riesgo de padecer un ECV en 10 años (tanto mortal como no mortal)
- Divide a los países europeos en 4 grupos de riesgo (Regiones de riesgo: bajo, moderado, alto y muy alto). España pertenece a la región de riesgo bajo.
- Se ha realizado una estimación del riesgo según la edad (<50 años, 50-69 años y >70 años). En aquellos sujetos <70 años sin ECV previos utilizarán el algoritmo SCORE2 y aquellos ≥70 años usarán el algoritmo SCORE2-OP.
- Otro de los cambios importantes dentro del algoritmo de SCORE2 y SCORE2-OP es que se clasifica el riesgo en 3 categorías: bajo-moderado, alto y muy alto. Además, el punto de corte varía según la franja de edad, por lo tanto:
 - Si <50 años: riesgo bajo/moderado <2,5%, riesgo alto de 2,5 a <7,5% y riesgo muy alto ≥ 7,5%.

- Si 50-69 años: riesgo bajo/moderado <5%, riesgo alto de 5 a <10% y riesgo muy alto $\geq 10\%$.
- Si ≥ 70 años: riesgo bajo/moderado < 7,5%, riesgo alto de 7,5 a <15% y riesgo muy alto $\geq 15\%$.

De esta forma se unifican en un grupo los riesgos bajo y moderado. Se establecen unos cortes más bajos en la población de menos de 50 años, con lo cual en esta población se establecerá un control más estrecho de los factores de RCV.

En una de las primeras publicaciones en las que se evalúa el uso de SCORE2 en pacientes con AR (86) no mostró una mayor asociación con la presencia de aterosclerosis subclínica que el SCORE original. En este sentido, la asociación de SCORE y SCORE2 con el GIMc y la presencia de placa carotídea no fue diferente entre las dos calculadoras. Sin embargo, la nueva categorización de grupos de RCV propuesta en el SCORE2 sí representa un gran avance en la identificación de pacientes con AR y alto riesgo de enfermedad CV. Usando SCORE2, el número de pacientes con RCV alto o muy alto pasó del 20% al 42% respecto al SCORE en los datos de este trabajo (86). Este cambio se considera relevante, implica que un mayor número de pacientes con AR se beneficiarán de una estrategia de control de riesgos más estricto.

1.3.2 QRISK3

Este algoritmo fue desarrollado por el Servicio Nacional de Salud del Reino Unido. Se basó en datos recopilados y analizados de aproximadamente 10 millones de pacientes que no habían sufrido un ECV previo y no tenían prescrito tratamiento hipolipemiente (87).

El QRISK calcula el riesgo de una persona de 25 a 84 años en desarrollar un infarto de miocardio o accidente cerebrovascular en los próximos 10 años. Calcula el riesgo medio de las personas con los mismos factores de riesgo que la persona en estudio (87). Sin embargo, hasta la fecha no ha sido validado en la población española.

Define un punto de corte del 10%, con resultados superiores a este valor el RCV es alto/muy alto, y por debajo se considera RCV bajo/moderado. Este enfoque resulta muy práctico para tomar decisiones de tratamiento una vez utilizado el algoritmo.

Desde su primera validación y publicación en el 2007, el algoritmo se ha ido actualizando hasta llegar a su última versión, QRISK3 (2018). Los factores de riesgo valorados incluyen los que ya estaban en QRISK2 (edad, etnia, nivel socioeconómico, TAS, IMC, CT (proporción de HDL-C), hábito tabáquico, antecedentes familiares de enfermedad coronaria en un pariente de primer grado de <60 años, DM tipo 1, DM tipo 2, HTA tratada, AR, fibrilación auricular, enfermedad renal crónica (estadio 4 o 5) (87), y además, otros nuevos factores como son enfermedad renal crónica (estadio 3, 4 o 5), una medida de la variabilidad de la presión arterial sistólica (desviación estándar de medidas repetidas), migraña, corticosteroides, lupus sistémico eritematoso (LES), uso de antipsicóticos atípicos, enfermedad mental grave y VIH (87). También se consideró el diagnóstico de disfunción eréctil o su tratamiento en hombres. Estas últimas correcciones han ayudado a identificar a las personas con mayor riesgo de enfermedad cardíaca y accidente cerebrovascular.

El QRISK3 es una de las primeras herramientas que desde su primer desarrollo incluía la AR como variable de RCV.

The image shows a screenshot of the QRISK3 calculator form. It is divided into two main sections: personal information and clinical information.

Personal Information:

- Age (25-84): 64
- Sex: ☒ Male ☐ Female
- Ethnicity: White or not stated (dropdown menu)
- UK postcode: leave blank if unknown
- Postcode: (input field)

Clinical information:

- Smoking status: non-smoker (dropdown menu)
- Diabetes status: none (dropdown menu)
- Angina or heart attack in a 1st degree relative < 60? ☐
- Chronic kidney disease (stage 3, 4 or 5)? ☐
- Atrial fibrillation? ☐
- On blood pressure treatment? ☐
- Do you have migraines? ☐
- Rheumatoid arthritis? ☐
- Systemic lupus erythematosus (SLE)? ☐
- Severe mental illness? (this includes schizophrenia, bipolar disorder and moderate/severe depression) ☐
- On atypical antipsychotic medication? ☐
- Are you on regular steroid tablets? ☐
- A diagnosis of or treatment for erectile dysfunction? ☐
- Leave blank if unknown
- Cholesterol/HDL ratio: (input field)
- Systolic blood pressure (mmHg): (input field)
- Standard deviation of at least two most recent systolic blood pressure readings (mmHg): (input field)
- Body mass index: (input field)
- Height (cm): (input field)
- Weight (kg): (input field)

Figura 2. Calculadora QRISK®3-2018, obtenida de <https://qrisk.org/three>

1.4 Cálculo del riesgo cardiovascular en la artritis reumatoide

Tal y como se ha expuesto previamente, en las enfermedades inflamatorias crónicas existe un aumento de la morbimortalidad CV que no puede ser explicado completamente por los FRCV clásicos. Por esta razón los algoritmos diseñados para la población general, muestran importantes limitaciones a la hora de evaluar el RCV en estos pacientes y provocan una infraestimación del mismo. Esto ha sido demostrado en estudios en cohortes de AR, especialmente en los subgrupos de bajo y moderado RCV determinado por las herramientas clásicas (88,89).

El grupo EULAR determinó que los algoritmos de uso habitual, como el SCORE, infradiagnostican el RCV de los pacientes con AR (43,90) incluyendo a la mayoría en el grupo de RCV bajo o moderado. Estas herramientas clásicas de RCV no valoran la AR como factor de riesgo, por lo tanto, no es una variable que genere mayor carga de riesgo. Por este motivo EULAR propuso una serie de modificaciones a la hora de usar el algoritmo SCORE.

1.4.1 mSCORE_{EULAR}

En el primer consenso publicado por EULAR en 2010 se planteaba multiplicar el resultado SCORE x 1.5, si se cumplían 2 de los 3 requisitos de enfermedad (duración de la enfermedad >10 años, FR y/o APCC positivos y presencia de manifestaciones extraarticulares), determinando así el mSCORE_{EULAR 2010}. De todas formas, aun haciendo este cálculo, muchos pacientes con AR permanecían incluidos en el grupo de RCV moderado (43,91). Además, reclasificaba a menos pacientes de lo esperado, ya que los criterios para poder realizar este cálculo sólo tenían en cuenta AR muy establecidas o avanzadas, dejando al margen artritis de inicio precoz o sin manifestaciones extraarticulares asociadas (90).

En el 2016 el mismo grupo de trabajo EULAR actualizó las últimas recomendaciones (92), aconsejando multiplicar el resultado SCORE x 1.5, en todos los casos de AR. Además, recomienda en determinadas

situaciones el empleo de la US para demostrar la presencia de placas carotideas o un aumento en el grosor de la íntima media.

Las guías EULAR, para pacientes con AR, recomiendan la evaluación del RCV al menos una vez al año (90). Tras establecer estas recomendaciones se ha tomado más conciencia de la necesidad de controlar los FRCV, pero en la práctica clínica no siempre se lleva a cabo de manera regular (93,94).

1.4.2 QRISK3

El índice QRISK3 no precisa readaptación para la población con AR, ya que esta situación ya está incluida en su determinación.

1.5 Estratificación del riesgo cardiovascular en población general y en artritis reumatoide

La estratificación del RCV en la población es importante, no sólo para conocer el riesgo en sí mismo, sino también para poder establecer pautas de actuación, con el fin último de disminuir la mortalidad CV. Sin embargo, no hay guías específicas de prevención CV para los pacientes con AR, por lo que se recomienda utilizar las directrices elaboradas para la población general (95), o en su defecto el mSCORE_{EULAR}. A pesar del factor multiplicador de mSCORE_{EULAR} se infraestima el RCV en los pacientes con AR (36,93,96,97). Se han publicado varios trabajos describiendo pacientes que no alcanzaban valores de RCV alto según mSCORE_{EULAR} y que sufrieron complicaciones cardiovasculares (37,93,96).

Además, el riesgo y las pautas de actuación parecen estar bien definidos en los grupos de riesgo bajo y alto/muy alto, pero no es así en el grupo de riesgo moderado, que es el más numeroso, y el que más ECV presentará a corto plazo. Está suficientemente demostrado que el antecedente de un ECV previo, la presencia de ciertos factores de riesgo individuales sin un control óptimo (HTA, dislipemia familiar) y el padecer DM o insuficiencia renal crónica, suponen un importante riesgo de presentar un nuevo ECV (98,99) y se sitúan directamente en RCV alto.

Para determinar el RCV en la población general, en la actualidad podríamos seguir una determinada sistemática (98,99):

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

Sin embargo, esta estrategia sistemática no es suficiente para la correcta estratificación del RCV en la población con AR. Parecen necesarias nuevas técnicas para definir mejor el RCV tanto en la población general como en pacientes con AR. Dichas alternativas ayudarían a identificar a los pacientes con RCV alto/muy alto que puedan beneficiarse de una terapia más activa. Varias herramientas no invasivas han sido validadas en este sentido, han demostrado ser marcadores indirectos de mortalidad CV y pueden ser útiles para detectar aterosclerosis subclínica (73,100–106). En determinadas situaciones, sobre todo en aquellos pacientes clasificados como RCV moderado mediante los algoritmos clásicos, se podría recurrir a estas herramientas para reestratificar el RCV calculado por el índice SCORE.

1.6 Herramientas no invasivas para identificar la aterosclerosis subclínica

Hoy en día existen técnicas no invasivas para evaluar la aterosclerosis subclínica, que se usan con la intención de volver a estratificar el riesgo vascular de los individuos como complemento del estudio mediante las herramientas clásicas como el SCORE. Se trata de técnicas para utilizar con pacientes sin ECV establecidos en los que ya existe daño estructural en los vasos. Son herramientas no invasivas y permiten el estudio de un territorio vascular concreto, que nos dará información indirecta de los demás territorios (84).

Las técnicas más usadas a fecha de hoy son el índice tobillo/brazo, la evaluación de la presencia de calcio coronario mediante tomografía axial computarizada

(TAC) y la medida de grosor íntimo-medial y placas de ateroma en carótidas y femorales mediante ecografía modo B (107).

1.6.1 Índice tobillo-brazo

Es una prueba sencilla de reproducir en la consulta para detectar sujetos con EAP. El índice tobillo-brazo (ITB) es el resultado de dividir la presión arterial sistólica de cada tobillo (se escogerá el valor más alto entre la arteria pedia y la tibial posterior) entre el valor de la presión arterial sistólica más alto de cualquiera de las arterias braquiales (108). Así se obtienen dos valores de ITB, uno para cada miembro inferior, seleccionando como definitivo el más bajo de los dos (108). Pero el ITB tiene una escasa sensibilidad en pacientes sin FRCV (109). Además, el valor final se ve falsamente disminuido si los sujetos en estudio presentan DM y son fumadores (109).

1.6.2 Tomografía computarizada multidetector (TCMD) coronaria

El estudio del calcio coronario arterial mediante TCMD, sin utilizar material de contraste intravenoso, detecta la aterosclerosis cálcica en las arterias coronarias y se correlaciona bien con la carga general de la aterosclerosis coronaria y vascular. El TCMD presenta como limitación principal la baja disponibilidad, el elevado coste y el riesgo asociado a la radiación (110).

El valor del Coronary Artery Calcification Score (CACS), evaluado mediante TCMD, presenta la limitación de que la calcificación arterial refleja una etapa tardía de la enfermedad vascular y su ausencia no excluye la presencia de placas no calcificadas “vulnerables” (111).

La cuantificación del calcio coronario ha demostrado ser un predictor de eventos cardiovasculares en la población general (112) y se ha considerado como el predictor más robusto de ECV, particularmente en aquellos sujetos con un RCV moderado (110).

En caso de pacientes con AR, se ha observado un aumento de la prevalencia de calcificación arterial coronaria (111) y se ha demostrado que

la calcificación arterial coronaria detectada por TCMD es un buen predictor de ECV (113).

La calcificación de la arteria coronaria es más prevalente en pacientes con AR establecida que en pacientes con AR temprana o controles sanos (114–116). Este hallazgo se correlaciona con un mayor riesgo de presentar aterosclerosis coronaria angiográfica y por lo tanto sus manifestaciones clínicas (114–116).

Sin embargo, en un estudio previo (102) demostramos que la US de carótida es mucho más sensible que el CACS en la detección de aterosclerosis subclínica (placa de ateroma) y en la reestratificación del RCV de los pacientes con AR (102).

1.6.3 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 AR (39,117). Con la US carotídea, se evalúa el grosor íntima-media en arteria carótida común (GIMc) y la presencia de placas de ateroma en el territorio carotídeo extra-craneal accesible (107). Tanto un GIMc > 0,9 mm (118) como la presencia de placas carotídeas se consideran expresión subclínica de daño orgánico y son factores que influyen en el pronóstico cardiovascular de la población general (119). Ambas mediciones han resultado ser buenos predictores de ECV en grupos de población general con RCV bajo y moderado (120).

En pacientes con AR se ha descrito un aumento del GIMc y mayor frecuencia de placas carotídeas (70,121–123).

En el caso de los pacientes con AR sin ERCV clásicos, valores 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 (73). El hallazgo de una placa aterosclerótica aumenta el riesgo de padecer enfermedad arterial coronaria, independientemente del valor de GIMc.

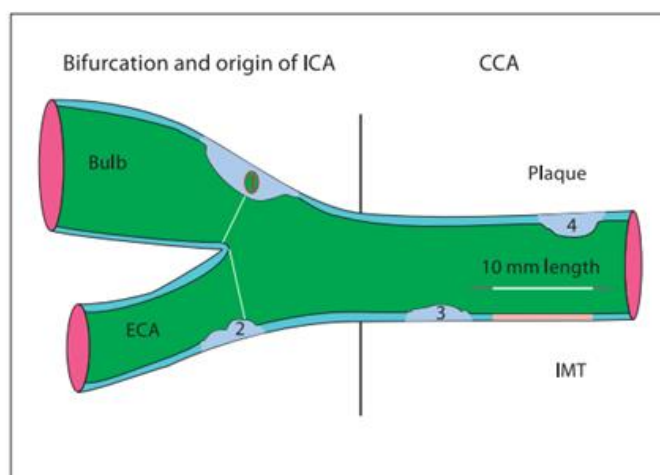


Figura 4. Representación esquemática del árbol carotídeo, con la placa y la medición del GIM según el consenso de Mannheim (128) (1: espesor >1,5 mm; 2: invasión del lumen >0,5 mm; 3 y 4: >50% del valor del GIM circundante).

Anteriormente se ha propuesto el uso combinado de índices RCV y marcadores subrogados para identificar a aquellos pacientes con AR que pueden beneficiarse de la terapia intensiva para lograr la reducción de la enfermedad CV (129,130).

Actualmente, en pacientes con AR, los datos sobre el valor pronóstico de la estratificación del riesgo utilizando estas técnicas de imagen son muy limitados (106). La AR se asocia con un mayor riesgo de mortalidad CV, principalmente atribuible a la enfermedad aterosclerótica, y además la AR se asocia con muchos otros procesos que contribuyen en el aumento de la mortalidad CV (106). Existe evidencia razonable para el uso de la ecografía carotídea en pacientes que se estima que tienen un riesgo intermedio de mortalidad CV mediante algoritmos clínicos de riesgo de ECV (106). Las nuevas técnicas de imagen, como la resonancia magnética cardiovascular y la TC, ofrecen el potencial de mejorar aún más la estratificación del riesgo; pero los estudios son escasos en este aspecto (106).

1.7 Reestratificación del riesgo cardiovascular en la artritis reumatoide tras la aplicación de técnicas de imagen

La estratificación adecuada del RCV es un tema clave en pacientes con AR, y aunque en los últimos 10 años los avances son considerables, aún es una evaluación no protocolizada en la práctica clínica.

El grupo de trabajo de Corrales et al. presentó una serie de publicaciones en su tesis doctoral *Evaluación del riesgo cardiovascular en pacientes con artritis reumatoide* (2015), donde se planteaba la utilización de técnicas de imagen como complemento a las herramientas clásicas de valoración del RCV (SCORE) para mejorar la estratificación del RCV en pacientes con AR (91,102,131).

En el trabajo inicial (131), se estudió a 327 pacientes con AR sin antecedentes de ECV previos, no diabéticos ni con insuficiencia renal y no clasificados como portadores de RCV alto/muy alto por otros motivos. Tras aplicar el índice SCORE se clasificó a la mayor parte de la población con AR como RCV moderado (63%), incluso en una mayor proporción que en la población general. El mSCORE_{EULAR} no mejoraba de forma significativa la identificación de pacientes con RCV alto/muy alto, ya que no aumentaba sustancialmente el número de pacientes que cambiaban de RCV moderado a RCV alto o muy alto (2,4%). La determinación de GIMc mejora la reestratificación del RCV, pero reclasifica a pocos pacientes de forma adicional al SCORE (9%). Sin embargo, la prevalencia de placa carotídea era muy alta en este grupo de pacientes con AR (49%) y en el grupo de riesgo moderado (63%), lo cual supone un RCV muy alto (131).

En un estudio posterior, en pacientes con AR sin ECV previos se comparó el valor de GIMc y la presencia de placas carotídeas (por US carotídea) y la determinación del CACS mediante TCMD. El CACS ha demostrado una sensibilidad discretamente superior al GIMc (20 vs 16%) (102). Pero el CACS es claramente inferior a la detección de placas carotídeas en el diagnóstico de aterosclerosis subclínica (20 vs 74%) (102).

Se concluyó que esta prevalencia de placa carotídea es muy superior a la de otras formas de detección de aterosclerosis subclínica (GIMc y CACS), sobre todo en

los grupos de riesgo moderado. Además, se confirmó tanto el índice SCORE como el mSCORE_{EULAR}, infraestiman el RCV en pacientes con AR.

En conjunto, la US carotídea para detección de placas de ateroma es mucho más sensible que GIMc y TCMD en la detección de aterosclerosis subclínica y en la reestratificación del RCV de pacientes con AR y RCV moderado por mSCORE_{EULAR}.

Con estos datos parece clara la actitud ante pacientes con AR y RCV moderado por SCORE, en los cuales parecería indicado la detección de placas carotídeas mediante ecografía carotídea.

Sin embargo, al igual que en la población general, no queda clara la actitud ante pacientes jóvenes y mujeres que suelen clasificarse como RCV 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 el caso de mujeres con AR y SCORE 0 estudiadas, ninguna presentaba alteraciones en CACS (102), solamente una presentaba GIMc patológico (91) y 24% presentaba placa carotídea (91). 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, se estudiaron 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 CT > 5,4 mmol/L.

Por tanto, en la AR, la sensibilidad de la presencia de placa carotídea es muy elevada, tanto para detectar pacientes con RCV alto/muy alto como en la reestratificación del RCV tras la determinación de mSCORE_{EULAR}.

Este grupo de trabajo deja establecido una pauta de actuación tras analizar el comportamiento de distintas herramientas disponibles para la detección de pacientes con AR con RCV alto/muy alto. Por lo tanto, ante pacientes con riesgo moderado por SCORE se indica la realización de US carotídea para su correcta clasificación en su grupo de riesgo real.

II. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1 Justificación

La estratificación del RCV en pacientes con AR sigue sin estar bien establecida. Los índices de RCV utilizados habitualmente (SCORE y mSCORE_{EULAR}) presentan una baja sensibilidad para detectar a aquellos con RCV alto/muy alto. La aterosclerosis acelerada, secundaria al proceso inflamatorio que se produce en los pacientes con AR no es completamente valorada por estos índices. Por este motivo son necesarias herramientas más sensibles, para una correcta determinación del RCV individual en pacientes con AR.

La actividad de la enfermedad y su expresión inflamatoria, y no sólo los FRCV clásicos, influyen en el incremento del RCV en la AR.

Además de los estudios transversales, que utilizan marcadores indirectos de morbimortalidad cardiovascular, son precisos estudios longitudinales a largo plazo que midan morbimortalidad real. De esta manera se evalúa el verdadero valor predictor de aparición de ECV futuros en pacientes con AR, de estos índices y marcadores de aterosclerosis subclínica.

2.2 Hipótesis

- La actividad de la enfermedad influye en la reclasificación de pacientes con AR.
- La actividad de la enfermedad es predictora de la aparición de aterosclerosis subclínica de novo, detectada por la presencia de nuevas placas carotídeas mediante US carotídea.
- El índice QRISK3 sólo o combinado con mSCORE_{EULAR} es mejor predictor de la presencia de placas carotídeas que el SCORE en pacientes con AR.
- La detección de placa carotídea por US carotídea es eficaz en la determinación del RCV en pacientes con AR.
- La US carotídea, mediante la detección de placas carotídeas, es la herramienta disponible en la práctica clínica que mejor predice el desarrollo de futuros ECV y mortalidad en pacientes con AR.

2.3 Objetivos

El propósito general es mejorar la detección precoz de pacientes con AR y RCV alto/muy alto.

Para ello se plantean los siguientes objetivos específicos:

- **Objetivo específico 1:** estudiar la influencia de diferentes datos clínicos en la reestratificación del RCV en pacientes con AR evaluados mediante el índice SCORE y la ecografía carotídea, incluyendo los FRCV clásicos y con especial atención a los datos de actividad de la enfermedad.
- **Objetivo específico 2:** estudiar los datos clínicos basales que fueran predictores del desarrollo futuro de aterosclerosis subclínica en pacientes con AR.
- **Objetivo específico 3:** Comparar la validez de los 2 índices de cálculo de RCV más utilizados en Europa (SCORE/ mSCORE_{EULAR} y QRISK3) para detectar pacientes con AR y RCV alto/muy alto.
- **Objetivo específico 4:** Comparar la eficacia de diversas herramientas como SCORE/ mSCORE_{EULAR}, QRISK3 y US carotídea, en la eficacia de la predicción de futura morbimortalidad CV (real) en pacientes con AR en un estudio longitudinal prospectivo.
- **Objetivo específico 5:** Validar y mejorar un algoritmo de detección de pacientes con AR y RCV muy alto, que sea factible en práctica clínica.

III. MATERIAL Y MÉTODOS

COMUNES

La presente tesis se basa en 4 artículos, que por orden cronológico de publicación son:

1. Corrales A, **Vegas-Revenga N**, Rueda-Gotor J, Portilla V, Atienza-Mateo B, Blanco R, Castañeda S, Ferraz-Amaro I, Llorca J, González-Gay M.A. *Carotid plaques as predictors of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. Results from a 5-year-prospective follow-up study. Semin Arthritis Rheum.* 2020 Dec;50(6):1333-1338.
2. Corrales A, **Vegas-Revenga N**, Atienza-Mateo B, Corrales-Selaya C, Prieto-Peña D, Rueda-Gotor J, Portilla V, Blanco R, Castañeda S, Ferraz-Amaro I, Llorca J, González-Gay M.A. *Combined use of QRISK3 and SCORE as predictors of carotid plaques in patients with rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford).* 2021 Jun 18;60(6):2801-2807.

En ambos artículos Corrales A y **Vegas-Revenga N** son coautores principales.

3. Ferraz-Amaro I, Corrales A, Quevedo-Abeledo JC, **Vegas-Revenga N**, Blanco R, Portilla V, Atienza-Mateo B, González-Gay M.A. *Disease activity influences the reclassification of rheumatoid arthritis into very high cardiovascular risk. Arthritis Res Ther.* 2021 Jun 4;23(1):162.
4. Ferraz-Amaro I, Corrales A, Atienza-Mateo B, **Vegas-Revenga N**, Prieto-Peña D, Blanco R and González-Gay M.A. *Moderate and high disease activity predicts the development of carotid plaque in rheumatoid arthritis patients without classic cardiovascular risk factors: six years follow-up study. J. Clin. Med.* 2021 Oct 27;10(21):4975.

Para una mejor comprensión de los datos que se van a estudiar, primero expondremos los artículos que intentan relacionar las características de la enfermedad (actividad inflamatoria, duración) con la reestratificación del RCV en pacientes con AR (un estudio transversal y otro longitudinal). Posteriormente analizaremos el artículo que estudia la relación de los índices de cálculo del RCV con la aterosclerosis subclínica. Por último, el trabajo longitudinal,

prospectivo que estudia los factores predictores de mortalidad CV y su relación con la mortalidad real.

Así, el orden de exposición de los artículos va a ser el siguiente:

1. Ferraz-Amaro I, Corrales A, Quevedo-Abeledo JC, **Vegas-Revenga N**, Blanco R, Portilla V, Atienza-Mateo B, González-Gay M.A. *Disease activity influences the reclassification of rheumatoid arthritis into very high cardiovascular risk*. Arthritis Res Ther. 2021 Jun 4;23(1):162.
2. Ferraz-Amaro I, Corrales A, Atienza-Mateo B, **Vegas-Revenga N**, Prieto-Peña D, Blanco R and González-Gay M.A. *Moderate and high disease activity predicts the development of carotid plaque in rheumatoid arthritis patients without classic cardiovascular risk factors: six years follow-up study*. J. Clin. Med. 2021 Oct 27;10(21):4975.
3. Corrales A, **Vegas-Revenga N**, Atienza-Mateo B, Corrales-Selaya C, Prieto-Peña D, Rueda-Gotor J, Virginia V, Ricardo Blanco R, Castañeda S, Ferraz-Amaro I, Llorca J, González-Gay M.A. *Combined use of QRISK3 and SCORE as predictors of carotid plaques in patients with rheumatoid arthritis*. Rheumatology (Oxford). 2021 Jun 18;60(6):2801-2807.
4. Corrales A, **Vegas-Revenga N**, Rueda-Gotor J, Portilla V, Atienza-Mateo B, Blanco R, Castañeda S, Ferraz-Amaro I, Llorca J, González-Gay M.A. *Carotid plaques as predictors of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. Results from a 5-year-prospective follow-up study*. Semin Arthritis Rheum. 2020 Dec;50(6):1333-1338

En cuanto a Material y Métodos, en este apartado describiremos las características que son comunes para los cuatro artículos. Posteriormente expondremos cada trabajo con su Material y Métodos particulares y con el análisis estadístico que se ha realizado en cada publicación.

3.1 Pacientes

Tras 5 años del primer trabajo realizado por Corrales A (132) se ha vuelto a contactar con el mismo grupo de pacientes para participar de nuevo en el estudio, salvo que, por incapacidad, por abandono de la comunidad de Cantabria o por renuncia de los pacientes a participar en el estudio.

Los pacientes incluidos en los 4 artículos debían cumplir los siguientes criterios:

3.1.1 Criterios de inclusión

Pacientes (mujeres y hombres) mayores de 18 años. Diagnosticados de AR según los Criterios ACR de 1987 (19) y los criterios de ACR/EULAR de 2010 (4).

3.1.2 Criterios de exclusión

- a) Los pacientes con otras enfermedades inflamatorias, añadidas a la AR, fueron excluidos.
- b) Incapacidad o limitación física y/o mental para participar en el estudio.
- c) Los pacientes con antecedentes de eventos CV previos al inicio del estudio fueron excluidos.

Los eventos CV fueron los siguientes: cardiopatía isquémica (CI), insuficiencia cardíaca (IC), accidente cerebrovascular (ACVA) o enfermedad arterial periférica (EAP) siguiendo las definiciones de estudios previos (14).

1. Cardiopatía isquémica (CI): incluye síndrome coronario agudo (SCA) 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 SCA (infarto agudo de miocardio o angina inestable), la presencia de ondas Q patológicas en el

electrocardiograma, e imágenes coronarias que muestran >50% de estenosis en 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 (14,133).

2. Insuficiencia cardíaca (IC): Se asigna el diagnóstico de IC en caso de existir un diagnóstico previo de IC confirmado tras ingreso hospitalario o por un cardiólogo, cumplir los criterios diagnósticos de la European Society of Cardiology (ESC) (133) 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).

3. Accidente cerebrovascular (ACVA): 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 confirmados por tomografía computarizada (TC) y/o resonancia magnética (RM). El diagnóstico de AIT se establecerá si los síntomas fueron autolimitados en menos de 24 horas, sin daño neurológico residual (14,70,123).

4. Enfermedad arterial periférica (EAP): diagnosticados previamente por su médico de atención primaria y/o por diagnóstico hospitalario, o cuando exista una prueba de imagen documentada que demuestre arterioesclerosis periférica (arteriografía, US Doppler...) o una prueba de índice tobillo-brazo (ITB) patológica (<0,9) (134,135).

d) Los pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus y con enfermedad renal crónica moderada-grave son considerados de RCV alto/muy alto según las guías actuales (Tabla 3) y, debido a esto fueron excluidos de los análisis

definitivos de los estudios (14,98).

3.1.3 Consentimiento informado

En todos los casos, se obtuvo de los pacientes un consentimiento informado por escrito. El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité Ético Local del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV), España (número de aprobación 17/2012)

3.1.4 Recogida de datos, análisis de laboratorio y evolución clínica

Se examinaron las historias clínicas de todos los pacientes para establecer las características de su enfermedad reumática y las comorbilidades asociadas. En los 2 estudios prospectivos, se evaluaron por una parte las características de la enfermedad al debut y el curso de la misma, así como las comorbilidades asociadas.

De acuerdo a los registros de la historia clínica se han recopilado los datos de AR relacionados con:

1. Tiempo de evolución desde el diagnóstico.
2. Presencia de erosiones óseas en radiografías o en US.
3. Manifestaciones extra-articulares, incluyendo la afectación actual o previa documentada por un reumatólogo de: enfermedad nodular, serositis (pericarditis, pleuritis), síndrome de Felty, fibrosis pulmonar, neuropatía, afectación ocular (escleritis, epiescleritis, vasculitis retiniana), glomerulonefritis, vasculitis cutánea, vasculitis reumatoide, vasculitis de otros órganos, amiloidosis o síndrome de Sjögren secundario (14).
4. Positividad de FR y APCC mediante análisis de sangre.
5. Media de la PCR en los últimos 5 años.
6. Fármacos utilizados desde el diagnóstico de la AR para control de la enfermedad.

A continuación, se comprobaron las comorbilidades cardiovasculares asociadas, la evolución de los FRCV y los tratamientos recibidos para este fin, de acuerdo con las guías internacionales. Las comorbilidades fueron definidas siguiendo criterios de estudios previos de nuestro grupo (14):

a. HTA: se considera que los pacientes presentaban HTA si previamente habían sido diagnosticados por su médico de atención primaria o presentaron una cifra superior de tensión arterial sistólica (TAS) 140 mmHg y tensión arterial diastólica (TAD) 90 mmHg en 2 determinaciones en días diferentes (136).

b. Diabetes mellitus: si existe un diagnóstico previo por su médico de familia o si presentan glucemia basal en ayunas > 125 mg/dL en 2 ocasiones.

c. Obesidad: se define como índice de masa corporal (peso en kg dividido entre altura² en m²) mayor de 30 kg/m².

d. Tabaquismo: se recoge en una variable dicotómica (Si/No). Se considera no fumadores aquellos pacientes exfumadores con > 1 año sin el hábito tabáquico.

e. Consumo de alcohol: se clasificarán según el consumo diario en 0= No, 1= Consumo Leve- Moderado y 2= Consumo elevado.

f. Hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia: si presentan 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, o el nivel de HDL-C < 40 mg/dL en hombres y < 50 mg/dL en mujeres. El colesterol, los triglicéridos y el HDL-C se midieron mediante el ensayo colorimétrico enzimático, mientras que el LDL-C se calculó utilizando la fórmula de Friedewald.

g. Enfermedad renal crónica moderada o grave: si la TFG es 30-59 o < 30 ml/min/1,73 m², respectivamente.

h. Todos los fármacos empleados (antihipertensivos, hipolipemiantes, antidiabéticos) desde el diagnóstico de las comorbilidades hasta la realización de este presente estudio.

Además de revisar todos los datos anteriormente descritos en la historia clínica, se citaron a los pacientes para completar la información. Se les realizó una exploración sistémica (tensión arterial en posición supina, frecuencia cardiaca, peso, talla, índice de masa corpúscular y medición del perímetro abdominal) y articular (recuento de 28 articulaciones dolorosas e inflamadas [NAD 28 y NAT 28]) junto a análisis de sangre (perfil lipídico, creatinina plasmática, TFG, velocidad de sedimentación globular [VSG], PCR y PRC-ultrasensible [PCR-us]). Se utilizó una técnica estándar para medir la VSG y la PCR-us.

Posteriormente se calcularon los índices de actividad para la AR: DAS 28 (Disease Activity Score de 28 articulaciones), CDAI (Clinical Disease Activity Index), SDAI (Simplified Disease Activity Index) etc. La función, el dolor y la estimación global del estado del paciente se midieron a través del índice RAPID-3, y la discapacidad de la enfermedad a través del cuestionario HAQ.

3.1.5 Evaluación del riesgo cardiovascular basal mediante el índice SCORE, mSCORE_{EULAR 2010}, mSCORE_{EULAR 2016} y QRISK3

Una vez recogida la información previa, se calculó el índice de RCV SCORE adaptado a la población europea de bajo riesgo, que incluye a España, de acuerdo con los datos de: edad en el momento del estudio, el sexo, tabaquismo, la TAS y el índice aterogénico (nivel de colesterol total en suero/ nivel de HDL-C en suero) en el momento del estudio.

El mSCORE_{EULAR} se calculó de acuerdo con las recomendaciones EULAR 2010 (128) y de manera retrospectiva se calculó el mSCORE_{EULAR 2016} (88). Aunque el algoritmo SCORE fue desarrollado para su uso en pacientes menores de 65 años, en el primer artículo se ha aplicado en pacientes mayores de 65 años utilizando las ecuaciones de Conroy et al.

Como es conocido, la herramienta SCORE establece cuatro categorías de riesgo: bajo (0%), moderado (1–<5%), alto (5–<10%) y muy alto (10%). Para el propósito del tercer estudio, los pacientes fueron estratificados según el mSCORE_{EULAR 2016} en sólo dos categorías: RCV bajo y moderado si los valores oscilaban entre 0% y <5%; y CV alto y muy alto si los resultados eran $\geq 5\%$.

Como ocurrió con los cálculos de mSCORE_{EULAR2016}, el algoritmo QRISK3 se calculó de manera retrospectiva utilizando los datos recogidos 5 años antes. QRISK3 define un punto de corte del 10%, por encima del cual el RCV es alto/muy alto, y por debajo de ese nivel, el RCV se considera bajo/moderado. Este es un planteamiento con un enfoque muy práctico para tomar decisiones de tratamiento de factores de RCV al momento.

3.2 Examen mediante ultrasonografía carotídea

En la misma semana que se realiza la revisión de la historia clínica, la exploración física y el análisis de sangre se procede al examen de US carotídea. En dicho examen se incluía la medición GIMc y la detección de las placas de ateroma focales en el árbol carotídeo extracraneal. Para ello se utilizó un ecógrafo comercial, Mylab 70, Esaote (Génova, Italia), equipado con transductor lineal de 7-12 MHz y con el software automatizado de radiofrecuencia (RF) para determinar GIMc en tiempo real (Quality Intima Media Thickness, QIMT, Esaote, Maastricht, Holland).

Este estudio fue realizado por un reumatólogo experimentado en la técnica y director del presente trabajo, el Dr. A. Corrales, el cual ha sido un operador ciego en cuanto a la nueva información clínica recogida de los pacientes. La reproducibilidad de las mediciones GIMc se evaluó en 20 pacientes, una semana después del primer examen US. El coeficiente de correlación intraclase para la medición del GIMc fue de 0,97.

3.2.1 Medición del Grosor Intima-Media Carotídea

El grosor íntima- media carotídea (GIMc) es la distancia existente entre la interfase luz- carotídea- íntima y la interfase media-adventicia de la pared arterial (137). La medición del GIMc se realiza en la pared lejana de las arterias carótidas comunes izquierda y derecha, en un segmento de 15 mm de longitud situado exactamente a 10 mm proximal a la bifurcación carotídea. Para la realización del estudio carotídeo el paciente es colocado en decúbito supino con una ligera extensión y rotación cervical en dirección opuesta a la carótida explorada. En primer lugar, se utiliza el modo-B para identificar la arteria carótida común en corte transversal. Posteriormente se pasa a visualizar la arteria en corte longitudinal desde un abordaje lateral para localizar la zona de bifurcación carotídea. Se procede entonces a habilitar el *QIMT software*, apareciendo en ese momento sobreimpuesta sobre la imagen en escala de grises una línea de referencia vertical y situada 10 mm proximal a ella la región de interés, de 15 mm de longitud. De esta forma al colocar la línea de referencia sobre el origen del bulbo, el inicio del área de interés queda posicionada en su lugar correcto. Una vez que el software es activado, la media y la desviación estándar (DE) de los valores de GIMc de los últimos 6 ciclos cardiacos se calculan continuamente. Para optimizar la precisión de las medidas, la DE debe de ser inferior a 21 micrómetros (μm). El GIMc final de la arteria es la media resultante de 3 determinaciones distintas. Este proceso es repetido posteriormente en la otra arteria carótida común y el GIMc definitivo es el mayor de los 2 obtenidos (izquierda o derecha) (138,139).

La técnica de US carotídea con *QIMT software* proporciona un método automatizado para medir el GIMc en tiempo real, que es menos dependiente de la experiencia del explorador (140). Esta técnica ha demostrado su reproducibilidad en un trabajo con múltiples examinadores y su viabilidad en estudios realizados por reumatólogos en pacientes con AR (138,139). Se ha comprobado también la buena correlación del método automático frente a la medición convencional de GIMc (89,90).

3.2.2 Detección placa de ateroma en la carótida

El estudio US para la detección de placas carotídeas focales fue realizado 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. Se siguieron los criterios de consenso de Mannheim (128) y se estudió el árbol carotídeo extracraneal accesible (arteria carótida común, bifurcación carotídea y arteria carótida interna) considerando placa toda lesión discontinua focal en forma de protrusión en la luz arterial con:

- a) Engrosamiento del complejo íntima- media mayor de 1.5 mm (medido entre la interfase íntima- lumen y la interfase media-adventicia).
- b) Protrusión de al menos un 50% mayor que el valor de grosor íntima-media circundante.
- c) Estrechamiento de la luz arterial mayor de 0,5 mm.

Las placas carotídeas fueron contadas en cada territorio y se incluyó a los pacientes en 3 grupos: sin placas, con placa unilateral o con placas bilaterales.

Al igual que en la población general, el $GIMc > 0,90$ mm o la presencia de las placas de ateroma son predictores de eventos cardiovasculares en la AR (73,124). Por lo tanto, los pacientes que tienen $GIMc > 0,90$ mm o placas se incluyeron en la categoría de RCV alto / muy alto.

IV. ARTÍCULOS: MATERIAL Y MÉTODOS PARTICULARES, RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 ARTÍCULO PRIMERO:

Ferraz-Amaro I, Corrales A, Quevedo-Abeledo JC, **Vegas-Revenga N**, Blanco R, Portilla V, Atienza-Mateo B, González-Gay M.A. *Disease activity influences the reclassification of rheumatoid arthritis into very high cardiovascular risk*. Arthritis Res Ther. 2021 Jun 4;23(1):162.

4.1.1 Objetivo

El objetivo de este estudio es determinar si los hallazgos específicos de la enfermedad influyen en la reclasificación del RCV de pacientes con AR, determinados por el cálculo del índice SCORE y la US carotídea.

4.1.2 Material y Métodos Particulares

4.1.2.1 Pacientes

Este es un estudio transversal, que incluyó a 1279 pacientes con AR procedentes de 3 Hospitales de tercer nivel y que cumplen todos los criterios detallados en Material y Métodos Generales.

Para la inclusión de pacientes en este estudio, la duración de la AR debía ser ≥ 1 año y la dosis equivalente de prednisona ≤ 10 mg/día. Fueron excluidos del estudio los pacientes que presentaban diabetes, historia de cáncer u otra enfermedad crónica, infección activa o insuficiencia renal con una Tasa de Filtrado Glomerular (TFG), < 60 ml/min/1.73 m.

El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité Ético de los 3 Hospitales participantes: Hospital Universitario de Canarias, Hospital Doctor Negrín y Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, España (número de aprobación 17/2012).

4.1.2.2 Recogida de Datos y Exámenes de Laboratorio

Al inicio del estudio, como se detalla en Material y Métodos Generales, se recogieron datos de FRCV y medicación

concomitante, se realizó un examen físico completo bajo condiciones estandarizadas y se revisó la historia para determinar diagnósticos y tratamientos específicos.

Los exámenes de laboratorio (y sus unidades), los criterios de diagnóstico de los FRCV, la valoración de la actividad de la AR y sus categorías también se detallaron en Material y Métodos Generales.

4.1.2.3 Estudio ultrasonografía carotídea basal

Se realizó el estudio de US carotídea según lo detallado en Material y Métodos Generales.

4.1.2.4 Análisis estadístico

Las características demográficas y clínicas se muestran como frecuencias para variables binarias. Los datos de variables continuas se expresan como media $\pm$ desviación estándar (DE) o como mediana y rango intercuartílico (IQR) para variables no distribuidas normalmente. Los pacientes con placa carotídea evaluada mediante ecografía, se reclasificaron en la categoría de RCV muy alto. Los sujetos sin placas se mantuvieron en la categoría SCORE original. El valor del GIMc no se valoró para la reclasificación del riesgo, porque de acuerdo a las últimas guías el GIMc no se incluye entre los factores de riesgo para desarrollar eventos CV (84). Las diferencias univariadas entre los pacientes reclasificados y no reclasificados se evaluaron a través de la T de Student, U Mann-Whitney, chi-cuadrado o las pruebas exactas de Fisher según la distribución normal o el número de sujetos. Para las variables con un valor de $p < 0,20$ en el análisis univariado, se realizó un análisis de regresión logística ajustado, para evaluar la relación entre los datos relacionados con la enfermedad de AR y la reclasificación. Se elaboró un modelo de regresión logística de todos los conjuntos para describir la combinación de predictores de reclasificación de riesgos según los criterios de información de Akaike, criterio bayesiano de

Schwarz, área bajo la curva (AUC), y prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow. Para las características asociadas a la reclasificación y que fueron incluidas en el modelo predictivo, la sensibilidad versus la frecuencia de falso positivo (1-especificidad), se analizó utilizando curvas características de funcionamiento del receptor (ROC). Para determinar el valor de corte óptimo de las características basales a la hora de predecir en la reclasificación de SCORE, se calculó el índice de Youden utilizando la siguiente fórmula: sensibilidad + especificidad – 1, el valor máximo obtenido se corresponde con el punto de corte óptimo. Se empleó la regresión logística para calcular las curvas ROC y el área bajo la curva ROC (AUC) y así predecir la exactitud de cada modelo. El SCORE AUC se consideró de referencia y se comparó con el otro modelo al agregar datos relacionados con la AR (edad, dislipemia, hipertensión, y puntuación DAS28). Utilizando el método de DeLong et al. (141) se realizó una comparación de curvas ROC para probar la significación estadística y la diferencia entre las dos áreas bajo la curva ROC dependientes (derivadas de los mismos casos). A través del índice de reclasificación neta (IRN) y la discriminación integrada mejorada (MID) se reclasificaron las diferencias entre los modelos (142). Del mismo modo, la calibración de los modelos se calculó utilizando la prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow agrupando individuos sobre la base de deciles (143,144).

Todos los análisis utilizaron un nivel estadísticamente significativo a los dos lados del 5% y se realizó utilizando el software SPSS, versión 24 (IBM Corp.). Un valor de $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo.

4.1.3 Resultados

4.1.3.1 Datos demográficos, de laboratorio y relacionados con la enfermedad. Reclasificación de la categoría SCORE después de la ultrasonografía carotídea

Se incluyeron un total de 1279 pacientes con AR en el estudio. Las características demográficas y relacionadas con la enfermedad de los participantes se muestran en la Tabla 4. La edad media $\pm$ DE fue de 58 ± 13 años y el 72% de los pacientes eran mujeres. El tabaquismo, la obesidad, la dislipemia y la hipertensión estuvieron presentes en 25, 28, 48 y 37% de los pacientes respectivamente. La duración de la enfermedad era de 5 años (IQR 2-12). La media del DAS28 era de actividad moderada para la AR (3.09 ± 1.49). La mitad de los pacientes (50%) estaban en tratamiento con prednisona (dosis media de prednisona en el momento del estudio 5 mg/día [IQR 4-6]). El 59% de los pacientes tenían FR positivo y el 53% el APCC positivo. Asimismo, el 77% estaba en tratamiento con FAME y el 13% estaba recibiendo terapia anti-TNF. Respecto a la evaluación de la US carotídea, el 53% de los pacientes con AR tenían placas carotídeas y el GIMc medio fue de 690 ± 140 μ m. Información adicional sobre las características demográficas de los pacientes del estudio se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4. Características demográficas, factores de riesgo cardiovascular y datos relacionados con la enfermedad de 1279 pacientes con AR.

CARACTERÍSTICAS	AR (n=1279)
Edad, años	58 ± 13
Mujeres, n (%)	982 (72)
IMC, Kg/m ²	28 ± 5
Perímetro abdominal, cm	94 ± 15
Datos cardiovasculares	
Fumadores, n (%)	326 (25)
Obesidad, n (%)	354 (28)
Dislipemia, n (%)	611 (48)
Hipertensión, n (%)	468 (37)
Diabetes mellitus, n (%)	0 (0)
Tensión Arterial Sistólica, mmHg	131 ± 17
Tensión Arterial Diastólica, mmHg	78 ± 10
Lípidos	
Colesterol total, mmol/L	5,28 ± 0,96
Triglicéridos, mmol/L	1,27 ± 0,70
HDL colesterol, mmol/L	1,58 ± 0,44
LDL colesterol, mmol/L	3,10 ± 0,80
Índice aterogénico	3,56 ± 1,06
Estatinas, n (%)	303 (24)
Aspirina, n (%)	43 (3)
Tratamiento Antihipertensivo, n (%)	335 (26)
Datos relacionados con la enfermedad	
FR, n (%)	753 (59)
APCC, n (%)	682 (53)
Duración de la enfermedad, años	5 (2-12)
PCR al diagnóstico, mg/L	7,0 (2,0-20,0)
PCR > 3 en el momento del diagnóstico, n (%)	685 (54)
VSG al diagnóstico, mm/1 ^o h	21 (11,38)
Manifestaciones extraarticulares, n (%)	232 (18)
Erosiones, n (%)	453 (35)
PCR en el momento del estudio, mg/L	2,7 (0,9-6,7)
VSG en el momento del estudio, mm/1 ^o h	12 (5-23)
DAS28-VSG	3,09 ± 1,49

Tabla 4. (Continuación) Características demográficas, factores de riesgo cardiovascular y datos relacionados con la enfermedad de 1279 pacientes con AR.

CARACTERÍSTICAS	AR (n=1279)
DAS28-PCR	2,99 ± 1,28
SDAI	10 (5-18)
CDAI	9 (4-16)
HAQ	0,750 (0,250-1,250)
RAPID-3	3,15 ± 2,03
Prednisona, en el momento del estudio, n (%)	636 (50)
Dosis de prednisona, mg/día	5 (4-6)
AINES, en el momento del estudio, n (%)	498 (39)
FAMEs, en el momento del estudio, n (%)	983 (77)
Metotrexato/Leflunomida/Hidroxicloroquina/Sulfasalazina	730 (57) / 141 (11) / 282 (22) / 44 (3)
Terapia anti-TNF, en el momento del estudio, n (%)	166 (13)
Etanercept/ Adalimumab/ Infliximab/ Golimumab	66 (5) / 56 (4) / 18 (1) / 5 (0)
Tocilizumab	65 (5)
Rituximab	21 (2)
Abatacept	22 (2)
Baricitinib / Tofacitinib	26 (2)
Aterosclerosis subclínica	
GIM-C, µm	690 ± 140
Placas carotídeas, n (%)	678 (53)

Los datos representan medias ± DE o mediana (IQR) cuando los datos no se distribuyen normalmente

Según la estratificación del riesgo por SCORE, 533 (42%) pacientes fueron incluidos en la categoría de RCV bajo. Por el contrario, 487 (39%), 139 (11%) y 103 (8%) pacientes se incluyeron en las categorías de RCV moderado, alto y muy alto, respectivamente. Después de la evaluación de la US carotídea, se encontró que el 54% de los pacientes tenían placa carotídea y fueron reclasificados en la categoría RCV muy alto. Más concretamente, 26% de los pacientes de bajo riesgo, 65% de riesgo moderado, y 86% de riesgo alto por SCORE se reclasificaron en la categoría de RCV muy alto (Tabla 5).

Tabla 5. Reclasificación de la categoría de riesgo SCORE después de la evaluación de US carotídea.

		Categoría de riesgo SCORE después de la evaluación de ecografía carotídea				% de pacientes reclasificados
		Bajo	Moderado	Alto	Muy alto	
Categoría de riesgo SCORE inicial						
Bajo	533	392			141	26%
Moderado	487		170		317	65%
Alto	139			19	120	86%
Muy alto	103				103	-
	1262*	392	170	19	681	54%

*Los datos de reclasificación de riesgo SCORE no estaban disponibles para 17 pacientes

4.1.3.2 Diferencias entre los pacientes reclasificados y no reclasificados en las categorías de riesgo cardiovascular muy alto después de la ultrasonografía carotídea

Se observaron varias diferencias entre los pacientes con AR que fueron reclasificados tras realizar la ecografía carotídea y los que no (Tabla 6). Los pacientes reclasificados eran de mayor edad (62 ± 9 vs. 54 ± 14 años, $p = 0.000$), y era más frecuente que fueran hipertensos (47% vs. 28%, $p = 0,000$) y dislipidémicos (57% vs. 40%, $p = 0,000$).

Como era de esperar, los pacientes con AR reclasificados tras la evaluación de la ecografía carotídea presentaron mayor GIMc que los que no fueron reclasificados (740 ± 140 vs. 650 ± 140 μm , $p = 0,000$). Sin embargo, los valores de la PCR no revelaron ninguna diferencia entre los pacientes reclasificados y los no reclasificados (Tabla 6).

Tabla 6. Análisis multivariable de las características de los pacientes, con las diferencias entre pacientes reclasificados o no reclasificados.

	No reclasificado (n=684)	Reclasificado (n=578)	p	Reclasificación OR (IC del 95%), p*
GIMc, μ m	650 $\pm$ 140	740 $\pm$ 140	0,000	
Edad, años	54 $\pm$ 14	62 $\pm$ 9	0,000	
Mujeres, n (%)	531 (78)	437 (76)	0,40	
IMC, kg/m ²	27 $\pm$ 6	28 $\pm$ 5	0,39	
Circunferencia abdominal, cm	94 $\pm$ 15	94 $\pm$ 14	0,92	
Datos cardiovasculares				
Factores de RCV, n (%)				
Fumador	169 (25)	153 (26)	0,47	
Obesidad	193 (28)	155 (27)	0,58	
Dislipemia	275 (40)	332 (57)	0,000	
Hipertensión	192 (28)	271 (47)	0,000	
Tensión arterial, mmHg				
Sistólica	130 $\pm$ 18	132 $\pm$ 16	0,024	
Diastólica	78 $\pm$ 10	79 $\pm$ 9	0,58	
Lípidos				
Colesterol total, mmol/L	5,26 $\pm$ 0,96	5,28 $\pm$ 0,96	0,66	
Triglicéridos, mmol/L	1,24 $\pm$ 0,71	1,28 $\pm$ 0,68	0,35	
HDL colesterol, mmol/L	1,58 $\pm$ 0,44	1,58 $\pm$ 0,44	0,90	
LDL colesterol, mmol/L	3,10 $\pm$ 0,80	3,10 $\pm$ 0,83	0,94	
Índice aterogénico	3,56 $\pm$ 1,11	3,53 $\pm$ 0,97	0,63	
Estatinas, n (%)	113 (17)	188 (33)	0,000	
Aspirina, n (%)	16 (2)	27 (5)	0,018	
Tratamiento antihipertensivo, n (%)	140 (20)	190 (33)	0,000	
Datos relacionados con la AR				
FR, n (%)	380 (56)	360 (62)	0,019	1,58 (1,19-2,11), 0,002
APCC, n (%)	352 (51)	320 (55)	0,097	1,46 (1,09-1,94), 0,011
Duración de la enfermedad, años	5 (2-12)	5 (2-12)	0,62	
PCR en el momento del estudio, mg/L	2,5 (0,9-6,4)	3,0 (1,0-7,0)	0,71	
VSG en el momento del estudio, mm/1 ^a hora	11 (5-21)	13 (6-25)	0,007	1,00 (0,99-1,01), 0,79
DAS28-VSG	2,96 $\pm$ 1,50	3,27 $\pm$ 1,46	0,000	1,09 (1,02-1,19), 0,028

Tabla 6. (Continuación) Análisis multivariable de las características de los pacientes, con las diferencias entre pacientes reclasificados o no reclasificados

DAS28-PCR	2,91 ± 1,28	3,10 ± 1,28	0,010	1,04 (0,93-1,16), 0,095
SDAI	3,20 ± 2,05	3,10 ± 2,02	0,73	
CDAI	8 (3-16)	9 (4-17)	0,078	
HAQ	0,690 (0,250-1,250)	0,750 (0,250-1,250)	0,36	
RAPID	3,20 ± 2,05	3,10 ± 2,02	0,61	
Tratamientos en el momento del estudio, n (%)				
Prednisona	330 (48)	291 (50)	0,46	
Dosis de prednisona, mg/día	5 (2,5-6)	5 (5-7,5)	0,42	
AINES	282 (41)	205 (35)	0,036	0,93 (0,70-1,24), 0,62
FAMEs	525 (77)	444 (77)	0,98	
Metotrexato	395 (58)	324 (56)	0,55	
Leflunomida	70 (10)	68 (12)	0,39	
Hidroxicloroquina	147 (21)	132 (23)	0,57	
Sulfasalazina	19 (3)	24 (4)	0,18	1,69 (0,84-3,41), 0,15
Terapia anti-TNF	91 (13)	72 (12)	0,66	
Adalimumab	26 (4)	28 (5)	0,36	
Infliximab	12 (2)	6 (1)	0,29	
Etanercept	40 (6)	26 (4)	0,28	
Golimumab	1 (0)	3 (1)	0,34	
Tocilizumab	37 (5)	27 (5)	0,56	
Rituximab	9 (1)	11 (2)	0,40	
Abatacept	8 (1)	13 (2)	0,14	2,13 (0,77-5,97), 0,15
Baricitinib	5 (1)	6 (1)	0,56	
Tofacitinib	9 (1)	5 (1)	0,45	
Antecedentes de la enfermedad				
Antecedentes de manifestaciones extraarticulares, n (%)	112 (16)	119 (21)	0,058	1,07 (0,75-1,52), 0,72
Erosiones, n (%)	230 (34)	216 (37)	0,048	1,26 (0,93-1,72), 0,13
PCR en el momento del diagnóstico de la enfermedad, mg/L	7 (2-19)	8 (3-22)	0,28	
PCR > 3 en el momento del diagnóstico, n (%)	354 (52)	324 (56)	0,068	1,13 (0,78-1,64), 0,52
VSG en el momento del diagnóstico, mm/1ºh	20 (10-37)	23 (12-40)	0,28	

Los datos representan media ± DE o mediana (IQR) cuando los datos no están distribuidos normalmente.

*El análisis multivariable se ajusta por edad, dislipemia, hipertensión e ingesta de estatinas y aspirina.

En cuanto a las características basales de la AR, se observaron algunas diferencias entre los dos grupos de pacientes (Tabla 6).

Aunque no se encontró que la duración de la enfermedad fuera más prolongada entre los pacientes reclasificados, tanto FR como APCC sí que fueron más comúnmente positivos en los pacientes reclasificados. El odds ratio (OR) del FR y APCC de los pacientes reclasificados fue 1,58 (IC del 95%: 1,19–2,11) y 1,46 (IC del 95% 1,09–1,94) respectivamente. Estas asociaciones se observaron después de un análisis multivariable ajustado por edad, dislipemia, hipertensión y tratamiento con estatinas y aspirina. Adicionalmente, la puntuación del DAS28-VSG fue estadísticamente significativa en los pacientes reclasificados después de realizar todo el análisis multivariable (OR 1,09 [IC del 95%: 1,02–1,19], $p = 0,028$). Además, se observó una tendencia similar para el DAS28-PCR y el CDAI; aunque, no se alcanzó significación estadística. Otras asociaciones que fueron significativas en el análisis univariable, como la presencia de erosiones y el uso de AINE, no se mantuvieron significativas después del ajuste para covariables (Tabla 6)

4.1.3.3 Modelo predictivo para reclasificar a los pacientes en la categoría de riesgo cardiovascular alto después de la evaluación por ecografía carotídea.

Se elaboró un modelo predictivo para los pacientes con AR que habían sido incluidos en las categorías de riesgo bajo y moderado por SCORE ($< 5\%$) antes de la evaluación por ecografía carotídea (Tabla 7). Las variables que se incluyeron en el modelo capaz de predecir la reclasificación de pacientes con AR en la categoría de RCV muy alto fueron la edad, la presencia de hipertensión y dislipemia, y puntuación del DAS28-VSG (Tabla 7). Además, entre las variables continuas, una edad superior a 54 años y una puntuación de DAS28-VSG $\geq 2,6$ fueron los puntos de corte que alcanzaron el índice de Youden más alto.

Tabla 7. Todos los subgrupos del modelo de regresión logística para la predicción de la reclasificación de pacientes con AR incluidos en la categoría de RCV bajo y moderado, según SCORE (previo a la evaluación de la ecografía carotídea).

Variables	OR (IC del 95%)	p	Corte óptimo	Sensibilidad (%)	Especificidad, (%)
Edad, años	1,11 (1,09-1,13)	0,000	54	78	63
Hipertensión	1,61 (1,18-2,21)	0,003			
Dislipemia	1,37 (1,03-1,83)	0,033			
DAS28-VSG	1,07 (0,97-1,18)	0,16	2,6	63	46
Pseudo R2	0,188				
AIC	1104				
BIC	1128				
AUC	0,774				
Sensibilidad	62%				
Especificidad	74%				
pfitHL	0,111				

Los valores en negrita son estadísticamente significativos. *pfitHL* Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit.

Tabla 8. Discriminación, reclasificación y evaluación de calibración de SCORE versus modelo que agrega datos clínicos.

	SCORE	SCORE + predictores	p
Reclasificación de pacientes con SCORE < 5%			
Discriminación			
AUC	0,766 (0,737-0,794)	0,775 (0,747-0,803)	0,23
Reclasificación			
IRN	-	0,07 (0,01-0,12)	0,018
MID	-	0,07 (0,05-0,88)	0,000
Calibración			
Prueba H-L	0,35	0,80	

Los datos clínicos representan la edad, la dislipemia, la hipertensión y el DAS28-VSG.

Los valores de *p* en las filas del AUC representan la comparación entre ambos AUC. IRN y MID se expresan como sus valores (IC del 95%) y el valor *p*. El valor de *p* en la prueba H-L expresa el valor *p* de la prueba estadística de chi-cuadrado de Hosmer-Lemeshow. Los predictores son la edad, la hipertensión, la dislipemia y DAS28- VSG.

La tabla 8 representa la discriminación, la reclasificación, y la calibración del modelo mediante el uso de datos (edad, dislipemia, hipertensión y DAS28-VSG) frente al modelo SCORE de referencia. El SCORE, que incluye factores de RCV tradicionales, mostró una discriminación estadísticamente significativa de la reclasificación (AUC 0,766; IC del 95%: 0,737–0,794). El modelo de AUC, que contenía SCORE, edad, dislipemia, hipertensión y DAS28-VSG tenía mayor discriminación (0,775; IC del 95%: 0,747–0,803), aunque no se alcanzó significación estadística ($p = 0,23$). La adición de datos clínicamente relacionados representó un cambio en el IRN versus el modelo de referencia SCORE (IRN 0,07; IC del 95%: 0,01–0,12; $p = 0,018$). Del mismo modo, MID fue significativamente mayor en este modelo en comparación con el SCORE de referencia (0,07; IC del 95%: 0,05–0,08, $p = 0,000$). La calibración del modelo (a través de un Hosmer-Lemeshow prueba de chi-cuadrado) se encontró que era óptimo en el modelo final ($p=0,80$).

4.1.4 Discusión

El presente trabajo, en el que se incluyen un gran número de pacientes con AR y con estudio ecográfico carotídeo, tiene como objetivo determinar si las características específicas de la enfermedad influyen en la reclasificación del RCV en estos pacientes. La importancia de la reclasificación viene dada por la identificación de pacientes de alto riesgo CV que, por lo tanto, tienen mayor riesgo de desarrollar un evento CV.

Se confirma que en pacientes con AR la reclasificación del RCV es muy común y que la actividad de enfermedad aumenta el riesgo de reclasificación. Además, este trabajo también define varios predictores que se pueden utilizar en la práctica clínica habitual para la identificación de pacientes con una alta probabilidad de ser reclasificados.

En otras enfermedades inflamatorias también se ha estudiado el papel de la ecografía carotídea para la reclasificación del RCV. Por ejemplo, en un trabajo de 343 pacientes diagnosticados de espondiloartritis axial y 177

controles, los pacientes con espondiloartritis tenían mayor probabilidad de ser reclasificados en la categoría de RCV muy alto que los controles, después de la realización de una ecografía carotídea (145). Sin embargo, la influencia de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales fue mayor en la reclasificación de los controles en comparación con los pacientes. Aunque la reclasificación del RCV de los pacientes con espondiloartritis se asoció con una mayor actividad de la enfermedad y con mayores puntuaciones funcional y metrológica, estas relaciones se perdieron después de ajustar por covariables (145). De manera similar, los pacientes con artritis psoriásica se reclasificaron con mayor frecuencia que los controles en la categoría de RCV muy alto después de la evaluación de ecografía carotídea (146). En este caso, la reclasificación fue explicada de manera independiente por la actividad de la enfermedad.

Asimismo, en un estudio transversal que incluyó 276 pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES), tras la evaluación de la ecografía carotídea, el 32% de los pacientes fueron reclasificados a la categoría de RCV muy alto (147). En estos pacientes con LES, la duración de la enfermedad y el daño producido por la enfermedad se asociaron de forma independiente con una mayor reclasificación del RCV.

El hecho de que la AR comparta con estas enfermedades inflamatorias mencionadas una mayor frecuencia de reclasificación del RCV, sugiere que el SCORE no es un instrumento útil para evaluar el RCV en estos pacientes. La reclasificación puede estar influenciada por la actividad inflamatoria o el daño sistémico que ejercen estos trastornos.

En nuestro estudio, un modelo predictivo que incluía edad (mayor o igual a 54 años), dos factores de RCV tradicionales (dislipemia e hipertensión), y DAS28-VSG (superior o igual a 2,6), fue capaz de mostrar una alta discriminación para la reclasificación.

Según nuestros resultados, en pacientes con RCV bajo o moderado (< 5%), la adición de estas variables predictoras a SCORE arrojó una discriminación superior a la del modelo de SCORE en solitario. Sin embargo, el efecto fue pequeño y no se alcanzó significación estadística.

En nuestro trabajo, IRN y MID fueron significativos para la mejora de la predicción. Por esta razón, creemos que las variables seleccionadas podrían utilizarse en la práctica clínica habitual para elegir a aquellos pacientes que, después de la ecografía carotídea, probablemente serían reclasificados. El hecho de que nuestro modelo predictivo incluya una variable relacionada con la actividad de la enfermedad, y no sólo factores RCV clásicos, apoya la teoría de que la reclasificación también está impulsada por factores asociados con la enfermedad y no solo por los factores de RCV tradicionales. Curiosamente, tanto el FR como el APCC se asociaron independientemente con la reclasificación. Este hallazgo refuerza el papel de la alteración de la inmunidad por autoanticuerpos en la etiología de la enfermedad CV en la AR. Por ejemplo, se ha demostrado que la presencia de FR y APCC son predictores significativos de eventos CV y mortalidad tanto en aquellos con y sin enfermedades reumáticas (148). Del mismo modo, en pacientes con AR y FR positivo el riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca se ha visto duplicado respecto a los pacientes sin FR positivo (149). El APCC no se ha vinculado únicamente al desarrollo de la AR y su gravedad, sino que también juega un papel importante como factor de riesgo para desarrollar una enfermedad CV (150). Se cree también, que la citrulinación es parte de muchos procesos inflamatorios crónicos y, por lo tanto, el APCC podría actuar como un factor proaterogénico independiente en pacientes con y sin AR (151). Podemos entender que probablemente en nuestro trabajo el FR y el APCC están reflejando un subgrupo de pacientes con mayor actividad de la enfermedad, y que por lo tanto son más proclives a ser reclasificados.

Nos parece importante señalar que, en nuestro trabajo, tanto la presencia de dislipemia como la alta actividad de la enfermedad se relacionaron con una alta probabilidad de reclasificación. Además, se ha reconocido que, en la AR el aumento de la actividad de la enfermedad causa una disminución de los niveles séricos de lípidos. Sin embargo, también se sabe que los niveles elevados de LDL-colesterol mantienen una relación positiva con los eventos CV en pacientes con AR (152). Esta misma asociación entre niveles elevados de lípidos y eventos CV se encuentra tanto en la población general como en los pacientes con AR. Por lo tanto, creemos que no es

sorprendente, y es completamente plausible, encontrar que tanto la actividad de la enfermedad como la presencia de dislipemia estén relacionadas con la probabilidad de reclasificación en nuestro estudio.

Una limitación de este estudio es que se trata de un estudio transversal, y no podemos saber si los pacientes reclasificados finalmente desarrollarán un evento CV. Sin embargo, ya que un RCV alto/muy alto según la clasificación por SCORE y la presencia de placa carotídea se relacionan sin duda con eventos CV, el hecho de que un paciente pueda ser reclasificado como RCV muy alto es de potencial relevancia. Aceptamos también que, algunos pacientes estaban tomando fármacos con efecto preventivo de RCV como ácido acetil salicílico, estatinas y antihipertensivos. Probablemente este factor modifique el RCV real de algunos de estos pacientes.

4.1.5 Conclusión

En conclusión, la reclasificación del RCV en pacientes con AR es muy frecuente después de realizar la ecografía carotídea. La actividad de la enfermedad está relacionada con estos cambios en la reclasificación. Como mencionamos en otro trabajo (153), la presencia de placas carotídeas en pacientes con AR predice el desarrollo de eventos CV y muerte (153). Sin embargo, se requieren estudios prospectivos adicionales para determinar el grado de relevancia del valor adicional de la evaluación de la placa carotídea para la predicción del riesgo de eventos CV en pacientes con AR.

4.1.6 Separata de Artículo 1º

RESEARCH ARTICLE

Open Access



Disease activity influences the reclassification of rheumatoid arthritis into very high cardiovascular risk

Iván Ferraz-Amaro^{1*} , Alfonso Corrales^{2,3}, Juan Carlos Quevedo-Abeledo⁴, Nuria Vegas-Revenga^{2,3}, Ricardo Blanco^{2,3}, Virginia Portilla^{2,3}, Belén Atienza-Mateo^{2,3} and Miguel Á. González-Gay^{2,3,5}

Abstract

Background: Previous studies have shown that risk chart algorithms, such as the Systematic Coronary Risk Assessment (SCORE), often underestimate the actual cardiovascular (CV) risk of patients with rheumatoid arthritis (RA). In contrast, carotid ultrasound was found to be useful to identify RA patients at high CV. In the present study, we aimed to determine if specific disease features influence the CV risk reclassification of RA patients assessed by SCORE risk charts and carotid ultrasound.

Methods: 1279 RA patients without previous CV events, diabetes, or chronic kidney disease were studied. Disease characteristics including disease activity scores, CV comorbidity, SCORE calculation, and the presence of carotid plaque by carotid ultrasound were assessed. A multivariable regression analysis was performed to evaluate if the reclassification into very high CV risk category was independently associated with specific features of the disease including disease activity. Additionally, a prediction model for reclassification was constructed in RA patients.

Results: After carotid ultrasound assessments, 54% of the patients had carotid plaque and consequently fulfilled definition for very high CV risk. Disease activity was statistically significantly associated with reclassification after fully multivariable analysis. A predictive model containing the presence of dyslipidemia and hypertension, an age exceeding 54 years, and a DAS28-ESR score equal or higher than 2.6 yielded the highest discrimination for reclassification.

Conclusion: Reclassification into very high CV risk after carotid ultrasound assessment occurs in more than the half of patients with RA. This reclassification can be independently explained by the activity of the disease.

Keywords: Rheumatoid arthritis, Cardiovascular disease, Carotid plaque

* Correspondence: iferrazamaro@hotmail.com

¹Division of Rheumatology, Hospital Universitario de Canarias, Tenerife, Spain
Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s). 2021 **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

Background

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic systemic inflammatory disease that leads to irreversible joint damage and systemic complications, and the age-adjusted mortality of those affected exceeds that of the general population. This increased risk of premature death in patients with RA is largely due to cardiovascular disease (CVD), particularly coronary artery disease [1]. Increase of carotid artery intima-media wall thickness (cIMT) and higher frequency of carotid plaques have been described in patients with RA [2–5]. Moreover, coronary artery calcification, a finding that is correlated with an increased risk of clinical and angiographic coronary atherosclerosis, is more prevalent in patients with established RA than in patients with early RA or healthy controls [6–8].

Prediction score algorithms for CVD, such as the Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE), was reported to have a suboptimal performance and to underestimate high CV risk in RA [9]. Moreover, according to the 2016 European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice [10], carotid artery plaque assessment using ultrasound may be considered a way of reclassifying those patients for whom the SCORE is thought to underestimate their actual CV risk. Although formal reclassification analyses have not been undertaken, it is believed that the presence of carotid plaque may be a modifier of SCORE risk prediction. In keeping with that, a recent 5-year prospective follow-up study has shown that the presence of carotid plaques predicts the development of CV events and death in patients with RA. In this study, the predictable capacity of carotid plaques was higher than that of the SCORE [11].

In the present study, we aimed to determine if specific disease features influence the CV risk reclassification of RA patients assessed by SCORE risk charts and carotid ultrasound.

Materials and methods

Study participants

This was a cross-sectional study that included 1279 patients with RA. They were all 18 years or older and were included in the study if they fulfilled the 2010 ACR/EULAR classification criteria for RA [12]. For the purpose of inclusion in the present study, RA disease duration needed to be ≥ 1 year. Patients taking glucocorticoids were included only if they were taking an equivalent dose ≤ 10 mg/day of prednisone. However, patients were excluded if they had diabetes, a history of cancer or any other chronic disease, evidence of active infection, or a glomerular filtration rate < 60 ml/min/1.73 m². The study protocol was approved by the Institutional Review Committees at Hospital Universitario de Canarias, Hospital Doctor Negrín, and Hospital

Marqués de Valdecilla, Spain (approval number 17/2012). All subjects provided informed written consent.

Data collection and laboratory assessments

The subjects completed a CV risk factor and medication use questionnaire and underwent a physical examination. Weight, height, body mass index, abdominal circumference, and systolic and diastolic blood pressure (measured with the participant in a supine position) were assessed under standardized conditions. Information regarding smoking status (current smoker versus non-smoker) and hypertension was obtained from the questionnaire. Medical records were reviewed to ascertain specific diagnoses and medications. Dyslipidemia was defined if one of the following was present: total cholesterol > 200 mg/dl, triglycerides > 150 mg/dl, HDL cholesterol < 40 in men or < 50 mg/dl in women, or LDL cholesterol > 130 mg/dl. Cholesterol, triglycerides, and HDL cholesterol were measured using the enzymatic colorimetric assay. LDL cholesterol was calculated using the Friedewald formula. A standard technique was used to measure the erythrocyte sedimentation rate (ESR) and high-sensitivity C-reactive protein (CRP). Disease activity in patients with RA was measured using the Disease Activity Score (DAS28) in 28 joints [13], the Clinical Disease Activity Index (CDAI) [14], and the Simple Disease Activity Index (SDAI) [15]. Patients with RA were defined as being in clinical remission (DAS28 < 2.6) or having low (DAS28 in the range of 2.6 to 3.2), moderate (DAS28 of > 3.2 to 5.1), or high disease activity (DAS28 > 5.1) as previously described [16]. Function, pain, and patient global estimate of status was measured through the Routine Assessment of Patient Index (RAPID) [17], and disease disability through the Health Assessment Questionnaire (HAQ) score [18].

Carotid ultrasound assessment

A carotid ultrasound examination was used to assess cIMT in the common carotid artery and to detect focal plaques in the extracranial carotid tree in patients with RA [19]. A commercially available scanner, the Esaote Mylab 70 (Genoa, Italy), equipped with a 7–12-MHz linear transducer and an automated software-guided radiofrequency technique, Quality Intima Media Thickness in real-time (QIMT, Esaote, Maastricht, Holland), was used for this purpose. As previously reported [19], based on the Mannheim consensus, plaque criteria in the accessible extracranial carotid tree (common carotid artery, bulb, and internal carotid artery) were defined as follows: a focal protrusion in the lumen measuring at least cIMT > 1.5 mm, a protrusion at least 50% greater than the surrounding cIMT, or arterial lumen encroaching > 0.5 mm [20].

Statistical analysis

Demographic and clinical characteristics are shown as frequencies for binary variables.

Continuous variables data are expressed as mean $\pm$ standard deviation (SD) or as a median and interquartile range (IQR) for non-normally distributed variables. Patients and controls with carotid plaques based on ultrasound assessment were reclassified into very high-Score risk category. Subjects without plaques were maintained in their original Score category. cIMT was not used to determine reclassification because according to current guidelines cIMT is not considered an unequivocal CVD on imaging [10]. Univariate differences between reclassified and non-reclassified patients were assessed through Student's *t*, Mann-Whitney *U*, chi-square, or Fisher's exact tests according to normal distribution or the number of subjects. Logistic regression analysis adjusted for the variables with a *p* value < 0.20 in the univariate analysis was performed to assess the relationship between RA disease-related data and the presence of reclassification. An all-sets logistic regression model was constructed to describe the most parsimonious combination of risk reclassification predictors according to Akaike Information Criteria, Schwarz Bayesian Criterion, area under the curve (AUC), and Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit statistics. For characteristics associated with reclassification and that were included in the predictive model, sensitivity versus false-positive frequency (1-specificity) was analyzed using receiver-operating characteristic curves (ROC). To determine the optimal cutoff value of baseline characteristics in predicting reclassification, we calculated the Youden index using the following formula: sensitivity + specificity - 1, with the maximum obtained value corresponding to the optimal cutoff point. To estimate the increase in prediction accuracy between models, we used logistic regression to calculate the ROC curves and the area under the ROC curves (AUC). The Score AUC was thus considered the reference and was compared to the other model when adding RA-related data (age, dyslipidemia, hypertension, and DAS28 score). A comparison of ROC curves to test the statistical significance of the difference between the areas under two dependent ROC curves (derived from the same cases) was conducted using the method of DeLong et al. [21]. Reclassification differences between models were studied through the net reclassification index (NRI) and integrated discrimination improvement (IDI) as previously described [22]. Similarly, calibration of the models was calculated using the Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test by grouping individuals on the basis of deciles [23, 24]. All the analyses used a 5% two-sided significance level and were performed using SPSS software, version 24 (IBM Corp.). A *p* value < 0.05 was considered statistically significant.

Results

Demographic, laboratory, and disease-related data and Score risk category reclassification after carotid sonography

A total of 1279 patients with RA were included in this study. Demographic and disease-related characteristics of the participants are shown in Table 1. Mean $\pm$ SD age was 58 ± 13 years and 72% of the patients were female. Current smoking, obesity, dyslipidemia, and hypertension were present in respectively 25, 28, 48, and 37% of the patients. Disease duration was 5 (IQR 2–12) years. RA patients had moderately active disease as shown by the mean DAS28 (3.09 ± 1.49). Half of the patients (50%) were taking prednisone (the median dose of those patients on prednisone was 5 [IQR 4–6] mg/day at the time of the study). Fifty-nine percent of patients were found to be positive for rheumatoid factor and 53% for anti-citrullinated protein antibody (ACPA). Besides, 77% were on disease-modifying antirheumatic drugs and 13% were receiving anti-TNF- α therapy. Regarding carotid ultrasound assessment, 53% of the patients with RA had carotid plaques and the average cIMT in patients was 690 ± 140 μ m. Additional information regarding RA patient characteristics is shown in Table 1.

Following Score risk chart stratification, 533 (42%) patients were included in the low risk category. Contrary, 487 (39%), 139 (11%), and 103 (8%) of the patients were included in the moderate-, high-, and very high-risk categories, respectively. Following carotid ultrasound assessment, 54% of the patients were found to have carotid plaque and consequently were reclassified into the very high Score category risk. Specifically, 26% of the patients in the low category, 65% of those in the moderate risk category, and 86% of the ones in the high category moved into the very high Score risk category (Table 2).

Differences between reclassified and non-reclassified patients into very high CV risk categories after carotid ultrasound assessment

Several differences were observed in the recorded characteristics of patients with RA who were reclassified following the carotid ultrasound assessment and those who were not reclassified (Table 3). Reclassified patients were older (62 ± 9 vs. 54 ± 14 years, *p* = 0.000), and more commonly had hypertension (47% vs. 28%, *p* = 0.000) and dyslipidemia (57% vs. 40%, *p* = 0.000).

As expected, patients with RA who were reclassified following a carotid ultrasound had greater cIMT than those who were not reclassified (740 ± 140 vs. 650 ± 140 μ m, *p* = 0.000). However, CRP values did not reveal any differences between reclassified and non-reclassified patients.

Regarding RA-related features, some differences were observed between these two groups of patients

Table 1 Demographics, cardiovascular risk factors, and disease-related data in RA patients

	RA (n = 1279)
Age, years	58 ± 13
Female, n (%)	982 (72)
BMI, kg/m ²	28 ± 5
Abdominal circumference, cm	94 ± 15
Cardiovascular data	
CV risk factors, n (%)	
Current smoker	326 (25)
Obesity	354 (28)
Dyslipidemia	611 (48)
Hypertension	468 (37)
Diabetes mellitus	0 (0)
Blood pressure, mmHg	
Systolic	131 ± 17
Diastolic	78 ± 10
Lipids	
Total cholesterol, mmol/l	5.28 ± 0.96
Triglycerides, mmol/l	1.27 ± 0.70
HDL cholesterol, mmol/l	1.58 ± 0.44
LDL cholesterol, mmol/l	3.10 ± 0.80
Atherogenic index	3.56 ± 1.06
Statins, n (%)	303 (24)
Aspirin, n (%)	43 (3)
Antihypertensive treatment, n (%)	335 (26)
Disease-related data	
Disease duration, years	5 (2–12)
CRP at time of study, mg/l	2.7 (0.9–6.7)
ESR at time of study, mm/1° h	12 (5–23)
Rheumatoid factor, n (%)	753 (59)
ACPA, n (%)	682 (53)
DAS28-ESR	3.09 ± 1.49
DAS28-PCR	2.99 ± 1.28
SDAI	10 (5–18)
CDAI	9 (4–16)
HAQ	0.750 (0.250–1.250)
RAPID	3.15 ± 2.03
Current drugs, n (%)	
Prednisone	636 (50)
Prednisone doses, mg/day	5 (4–6)
NSAIDs	498 (39)
DMARDs	983 (77)
Methotrexate	730 (57)
Leflunomide	141 (11)
Hydroxychloroquine	282 (22)

Table 1 Demographics, cardiovascular risk factors, and disease-related data in RA patients (*Continued*)

	RA (n = 1279)
Sulphasalazine	44 (3)
Anti-TNF therapy	166 (13)
Adalimumab	56 (4)
Infliximab	18 (1)
Etanercept	66 (5)
Golimumab	5 (0)
Tocilizumab	65 (5)
Rituximab	21 (2)
Abatacept	22 (2)
Baricitinib	12 (1)
Tofacitinib	14 (1)
Historical disease-related data	
History of extraarticular manifestations, n (%)	232 (18)
Erosions, n (%)	453 (35)
CRP at time of disease diagnosis, mg/l	7.0 (2.0–20.0)
CRP > 3 at time of diagnosis, n (%)	685 (54)
ESR at the time of disease diagnosis, mm/1° h	21 (11.38)
Subclinical atherosclerosis	
Carotid IMT, µm	690 ± 140
Carotid plaques, n (%)	678 (53)

Data represent means ± SD or median (IQR) when data were not normally distributed

CV cardiovascular, LDL low-density lipoprotein, HDL high-density lipoprotein, CRP C-reactive protein, NSAID nonsteroidal anti-inflammatory drugs, DMARD disease-modifying antirheumatic drug, TNF tumor necrosis factor, Obesity, ESR erythrocyte sedimentation rate, BMI body mass index, DAS28 Disease Activity Score in 28 joints, ACPA anti-citrullinated protein antibodies, RAPID routine assessment of patient index, CDAI Clinical Disease Activity Index, SDAI Simple Disease Activity Index, HAQ Health Assessment Questionnaire

(Table 3). Although disease duration was not found to be more frequent in the reclassified patients, both rheumatoid factor and ACPA were more commonly found in the reclassified patients compared to those non-reclassified. The odds ratio (OR) of rheumatoid factor and ACPA for reclassification were, respectively, 1.58 (95% CI 1.19–2.11) and 1.46 (95% CI 1.09–1.94). These associations were observed after multivariable analysis adjusting for age, dyslipidemia, hypertension, and statins and aspirin intake. Additionally, the DAS28-ESR score was statistically significantly associated with reclassification after fully multivariable analysis (OR 1.09 [95% CI 1.02–1.19], $p = 0.028$). It was observed a similar trend for DAS28-CRP and CDAI scores although, in these cases, statistical significance was not reached. Other associations that were significant in the univariable analysis, like those related to the presence of erosions and current use of NSAIDs, did not remain significant after adjustment for covariables (Table 3).

Table 2 SCORE risk category reclassification after carotid ultrasound assessment

		SCORE risk category after carotid ultrasound assessment				% patients reclassified
		Low	Moderate	High	Very high	
Initial SCORE risk category						
Low	533	392			141	26%
Moderate	487		170		317	65%
High	139			19	120	86%
Very high	103				103	-
	1262	392	170	19	681	54%

SCORE risk reclassification data was not available for 17 patients
SCORE Systematic Coronary Risk Evaluation

Predictive model for reclassifying patients into the very high CV risk category following carotid ultrasound assessment

A predictive model was constructed only for those patients with RA who had been included in the low and moderate risk SCORE categories (< 5%) prior to a carotid ultrasound assessment (Table 4). These variables conjointly represented the most parsimonious model capable of predicting the reclassification of patients with RA into the very high CV risk category (Table 4): age, the presence of hypertension and dyslipidemia, and DAS28-ESR score. Moreover, an age exceeding 54 years and a DAS28-ESR score ≥ 2.6 were the cutoffs among the continuous variables that reached the highest Youden indices.

Table 5 represents the discrimination, reclassification, and calibration assessment of the model using clinical data (age, dyslipidemia, hypertension, and DAS28-ESR score) versus the reference SCORE model. The SCORE, which included traditional CV risk factors, showed a statistically significant discrimination of reclassification (AUC 0.766, 95% CI 0.737–0.794). The AUC of the model, which contained SCORE plus age, dyslipidemia, hypertension, and DAS28-ESR, was found to have higher discrimination (0.775, 95% CI 0.747–0.803) although statistical significance was not reached ($p = 0.23$). The addition of clinically related data represented a significant change in NRI versus the SCORE reference model (NRI 0.07, 95% CI 0.01–0.12, $p = 0.018$). Similarly, IDI was significantly higher in this model compared to that of the SCORE reference (0.07, 95% CI 0.05–0.08, $p = 0.000$). Model calibration (through a Hosmer-Lemeshow chi-square test) was found to be optimal in the final model ($p = 0.80$).

Discussion

The present work, which included a large series of patients studied by carotid ultrasound, aimed to determine if specific disease features influence the CV risk reclassification of RA patients. It confirmed that reclassification is very common in patients with RA and that disease

activity increases the risk for this reclassification. This work also defines several predictors that may be used in the routine clinical practice for the identification of patients with a high probability for being reclassified.

The role of carotid ultrasound in the reclassification of CV risk has been previously studied in other inflammatory diseases. For example, in an earlier work in 343 patients diagnosed with axial spondyloarthritis and 177 controls, patients were more likely reclassified into the very high-risk category than controls after carotid ultrasound [25]. Interestingly, the influence of traditional cardiovascular risk factors on this reclassification was higher in controls compared to patients. However, in this report, although reclassification was associated with higher disease activity and functional and metrological scores, these associations were lost after adjusting for covariables [25]. Similarly, patients with psoriatic arthritis are more frequently reclassified into the very high SCORE risk category following carotid ultrasound assessment than controls [26]. In this case, reclassification was independently explained by the disease activity. Likewise, in a cross-sectional study that included 276 patients with systemic lupus erythematosus, following carotid ultrasound assessment, 32% of the patients were reclassified as very high-risk category [27]. In these SLE patients, disease duration and damage were independently associated with a higher risk of reclassification. The fact that RA shares this higher reclassification frequency with the aforementioned diseases suggests that the SCORE is not a useful instrument for assessing CV risk in patients with RA or other inflammatory diseases. This reclassification can be influenced by the inflammatory activity or damage that these disorders exert.

In our study, a predictive model containing age, two traditional CV risk factors (dyslipidemia and hypertension), and DAS28-ESR higher or equal to 2.6 was capable to show a high discrimination for reclassification. According to our results, in patients with low or moderate CV risk (< 5%), the addition of these predictor variables to SCORE yielded a discrimination higher than that of the SCORE model alone. However, the size effect

Table 3 Multivariable analysis of the differences between reclassified or not reclassified patients

	Not reclassified (n = 684)	Reclassified (n = 578)	p	Reclassification OR (95% CI), p*
cIMT, μm	650 $\pm$ 140	740 $\pm$ 140	0.000	
Age, years	54 $\pm$ 14	62 $\pm$ 9	0.000	
Female, n (%)	531 (78)	437 (76)	0.40	
BMI, kg/m^2	27 $\pm$ 6	28 $\pm$ 5	0.39	
Abdominal circumference, cm	94 $\pm$ 15	94 $\pm$ 14	0.92	
Cardiovascular data				
CV risk factors, n (%)				
Current smoker	169 (25)	153 (26)	0.47	
Obesity	193 (28)	155 (27)	0.58	
Dyslipidemia	275 (40)	332 (57)	0.000	
Hypertension	192 (28)	271 (47)	0.000	
Blood pressure, mmHg				
Systolic	130 $\pm$ 18	132 $\pm$ 16	0.024	
Diastolic	78 $\pm$ 10	79 $\pm$ 9	0.58	
Lipids				
Total cholesterol, mmol/l	5.26 $\pm$ 0.96	5.28 $\pm$ 0.96	0.66	
Triglycerides, mmol/l	1.24 $\pm$ 0.71	1.28 $\pm$ 0.68	0.35	
HDL cholesterol, mmol/l	1.58 $\pm$ 0.44	1.58 $\pm$ 0.44	0.90	
LDL cholesterol, mmol/l	3.10 $\pm$ 0.80	3.10 $\pm$ 0.83	0.94	
Atherogenic index	3.56 $\pm$ 1.11	3.53 $\pm$ 0.97	0.63	
Statins, n (%)	113 (17)	188 (33)	0.000	
Aspirin, n (%)	16 (2)	27 (5)	0.018	
Antihypertensive treatment, n (%)	140 (20)	190 (33)	0.000	
Disease-related data				
Disease duration, years	5 (2–12)	5 (2–12)	0.62	
CRP at time of study, mg/l	2.5 (0.9–6.4)	3.0 (1.0–7.0)	0.71	
ESR at time of study, mm/ 1° hour	11 (5 – 21)	13 (6–25)	0.007	1.00 (0.99–1.01), 0.79
Rheumatoid factor, n (%)	380 (56)	360 (62)	0.019	1.58 (1.19–2.11), 0.002
ACPA, n (%)	352 (51)	320 (55)	0.097	1.46 (1.09–1.94), 0.011
DAS28-ESR	2.96 $\pm$ 1.50	3.27 $\pm$ 1.46	0.000	1.09 (1.02–1.19), 0.028
DAS28-PCR	2.91 $\pm$ 1.28	3.10 $\pm$ 1.28	0.010	1.04 (0.93–1.16), 0.095
SDAI	3.20 $\pm$ 2.05	3.10 $\pm$ 2.02	0.73	
CDAI	8 (3–16)	9 (4–17)	0.078	1.00 (0.99–1.02), 0.52
HAQ	0.690 (0.250–1.250)	0.750 (0.250–1.250)	0.36	
RAPID	3.20 $\pm$ 2.05	3.10 $\pm$ 2.02	0.61	
Current drugs, n (%)				
Prednisone	330 (48)	291 (50)	0.46	
Prednisone doses, mg/day	5 (2.5–6)	5 (5–7.5)	0.42	
NSAIDs	282 (41)	205 (35)	0.036	0.93 (0.70–1.24), 0.62
DMARDs	525 (77)	444 (77)	0.98	
Methotrexate	395 (58)	324 (56)	0.55	
Leflunomide	70 (10)	68 (12)	0.39	
Hydroxychloroquine	147 (21)	132 (23)	0.57	

Table 3 Multivariable analysis of the differences between reclassified or not reclassified patients (Continued)

	Not reclassified (n = 684)	Reclassified (n = 578)	p	Reclassification OR (95% CI), p*
Sulphasalazine	19 (3)	24 (4)	0.18	1.69 (0.84–3.41), 0.15
Anti-TNF therapy	91 (13)	72 (12)	0.66	
Adalimumab	26 (4)	28 (5)	0.36	
Infliximab	12 (2)	6 (1)	0.29	
Etanercept	40 (6)	26 (4)	0.28	
Golimumab	1 (0)	3 (1)	0.34	
Tocilizumab	37 (5)	27 (5)	0.56	
Rituximab	9 (1)	11 (2)	0.40	
Abatacept	8 (1)	13 (2)	0.14	2.13 (0.77–5.97), 0.15
Baricitinib	5 (1)	6 (1)	0.56	
Tofacitinib	9 (1)	5 (1)	0.45	
Historical disease-related data				
History of extraarticular manif, n (%)	112 (16)	119 (21)	0.058	1.07 (0.75–1.52), 0.72
Erosions, n (%)	230 (34)	216 (37)	0.048	1.26 (0.93–1.72), 0.13
CRP at time of disease diagnosis, mg/l	7 (2–19)	8 (3–22)	0.28	
CRP > 3 at time of diagnosis, n (%)	354 (52)	324 (56)	0.068	1.13 (0.78–1.64), 0.52
ESR at the time of diagnosis, mm/1st hour	20 (11–37)	23 (12–40)	0.28	

Data represent means ± SD or median (IQR) when data were not normally distributed

CV cardiovascular, LDL low-density lipoprotein, HDL high-density lipoprotein, CRP C-reactive protein, NSAID nonsteroidal anti-inflammatory drugs, DMARD disease-modifying antirheumatic drug, TNF tumor necrosis factor, obesity, ESR erythrocyte sedimentation rate, BMI body mass index, DAS28 Disease Activity Score in 28 joints, ACPA anti-citrullinated protein antibodies, RAPID routine assessment of patient index, CDAI Clinical Disease Activity Index, SDAI Simple Disease Activity Index, HAQ Health Assessment Questionnaire

*Multivariable analysis is adjusted for age, dyslipidemia, hypertension, and statins and aspirin intake

of this improvement was small and statistical significance was not reached.

In our study, NRI and IDI were significant for the improvement of prediction. For this reason, we believe that the selected variables could be used in the routine clinical practice to choose those patients who, after carotid

ultrasound, would probably be reclassified. The fact that our predictive model included not only CV risk factors, but also a variable related to disease activity, supports the fact that reclassification is also driven by factors associated with the disease and not only by factors of traditional CV risk. Interestingly, both rheumatoid factor

Table 4 All the logistic regression model subsets for the prediction of reclassification in patients with RA included in the low and moderate cardiovascular risk category according to the SCORE prior to carotid ultrasound assessment

Variables	OR (95% CI)	p	Optimal cutoff	Sensitivity, %	Specificity, %
Age, years	1.11 (1.09–1.13)	0.000	54	78	63
Hypertension	1.61 (1.18–2.21)	0.003			
Dyslipidemia	1.37 (1.03–1.83)	0.033			
DAS28-ESR	1.07 (0.97–1.18)	0.16	2.6	63	46
Pseudo R ²	0.188				
AIC	1104				
BIC	1128				
AUC	0.774				
Sensitivity	62%				
Specificity	74%				
pfitHL	0.111				

Values in boldface are statistically significant. AIC Akaike information criterion, BIC Schwarz Bayesian criterion, AUC area under the curve, pfitHL Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit, DAS28-ESR Disease Activity Erythrocyte Sedimentation Rate in 28 joints

Table 5 Discrimination, reclassification, and calibration assessment of SCORE versus model adding clinical data

	SCORE	SCORE + predictors	<i>p</i>
Reclassification in patients with SCORE < 5%			
Discrimination			
AUC	0.766 (0.737–0.794)	0.775 (0.747–0.803)	0.23
Reclassification			
NRI	-	0.07 (0.01–0.12)	0.018
IDI	-	0.07 (0.05–0.08)	0.000
Calibration			
H-L test	0.35	0.80	

Clinical data represents age, dyslipidemia, hypertension, and DAS28-ESR

p values in AUC rows represent the comparison between both AUC

NRI and IDI are expressed as their values (95% confidence interval) and *p* value

p value in H-L test expresses the *p* value of the Hosmer-Lemeshow chi-square statistical test

Predictors are age, hypertension, dyslipidemia, and DAS28-ESR

SCORE Systematic Coronary Risk Evaluation, AUC area under the curve, NRI net reclassification index, IDI integrated discrimination improvement

and ACPA were independently associated with reclassification. This finding is in agreement with previous reports supporting the role of immune dysregulation of autoantibodies in the etiology of CV disease in RA. For example, rheumatoid factor and ACPA have been found to be significant predictors of CV events and mortality in both those with and those without rheumatic diseases [28]. Similarly, in RA, the risk of developing heart failure has been described twice in patients with positive rheumatoid factor than in seronegative patients [29]. ACPA has not been solely linked to RA development and severity, but also plays a role as an additional risk factor in CV disease [30]. It is also believed that citrullination is part of many chronic inflammatory processes and therefore ACPA might act as an independent pro-atherogenic factor in patients with and without RA [31]. Additionally, we understand that in our report probably rheumatoid factor and ACPA are reflecting a subpopulation with higher disease activity which eventually would prone these patients to a higher likelihood of being reclassified.

Interestingly, in our work, both the presence of dyslipidemia and high disease activity were related to the probability of reclassification. It has been recognized that in RA, increased disease activity causes a decrease in lipid-related molecules serum levels. However, it is also known that high levels of LDL cholesterol maintain a positive relation to CV events in patients with RA [32]. That is, the deleterious association between elevated lipid levels and CV events found in the general population is also observed in RA. Therefore, we believe that it is not surprising, and it is completely plausible, to find that both disease activity and the presence of dyslipidemia were related to the probability of reclassification in our study.

We acknowledge the limitation of the cross-sectional nature of the present study that does not allow us to

know if patients in whom their risk was reclassified will develop CV events. However, since high/very high CV risk according to the SCORE and the presence of carotid plaque have undoubtedly been linked to CV events, the fact that a patient may be reclassified as having high CV risk is of potential interest. We also acknowledge that some patients were taking CV risk preventive medications such as aspirin, statins, and antihypertensive treatment. We understand that they have probably modified the CV risk of some patients.

Conclusion

In conclusion, CV risk reclassification after carotid ultrasound is highly frequent in patients with RA. Disease activity is related to this reclassification. We have recently reported that the presence of carotid plaques predicts the development of CV events and death in patients with RA [11]. However, further prospective studies are required to determine the degree of relevance of the additive value of the carotid plaque assessment for the prediction of CVD risk in patients with RA.

Abbreviations

ACPA: Anti-citrullinated peptide/protein antibody; AUC: Area under the curve; BMI: Body mass index; CDAI: Clinical Disease Activity Index; CI: Confidence of interval; cIMT: Carotid intima-media thickness; CRP: C-reactive protein; CVD: Cardiovascular disease; DAS28: Disease Activity Score in 28 joints; DMARD: Disease-modifying antirheumatic drug; ESR: Erythrocyte sedimentation rate; HAQ: Health Assessment Questionnaire; HL: Hosmer-Lemeshow; HDL: High-density lipoprotein; IDI: Integrated discrimination improvement; IQR: Inter quartile range; LDL: Low-density lipoprotein; NRI: Net reclassification index; NSAID: Nonsteroidal anti-inflammatory drug; OR: Odds ratio; RAPID: Routine Assessment of Patient Index; RA: Rheumatoid arthritis; ROC: Receiver-operating characteristic curves; SCORE: Systematic Coronary Risk Evaluation; SD: Standard deviation; SDAI: Simplified Disease Activity Index; TNF- α : Tumor necrosis factor- α

Acknowledgements

Not applicable.

Authors' contributions

IFA, RB, MAGG: Conception, design and interpretation of the data; AC, JCQA, NVR, VP, BAM: Acquisition of the data. All the authors have agreed both to be personally accountable for the author's own contributions and to ensure that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work, even ones in which the author was not personally involved, are appropriately investigated, resolved, and the resolution documented in the literature. All authors read and approved the final manuscript.

Funding

This work was supported by a grant to I.F.-A. from the Spanish Ministry of Health, Subdirección General de Evaluación y Fomento de la Investigación, Plan Estatal de Investigación Científica y Técnica y de Innovación 2013–2016, and by Fondo Europeo de Desarrollo Regional — FEDER (Fondo de Investigaciones Sanitarias, FIS PI14/00394, PI17/00083). Prof. González-Gay's research is supported by the Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) (Fondo de Investigación Sanitaria grants PI06/0024, PI09/00748, PI12/00060, PI15/00525, PI18/00043) and the ISCIII RETICS programs (RD12/0009 and RD16/0012).

Availability of data and materials

The datasets used and/or analyzed in the present study are available from the corresponding author upon request.

Declarations

Ethics approval and consent to participate

The study protocol was approved by the institutional review committees at Hospital Universitario de Canarias, Hospital Universitario Doctor Negrín, and Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (all in Spain), and all subjects provided written informed consent.

Consent for publication

Not applicable.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests. Nevertheless, Dr. Iván Ferraz-Amaro would like to acknowledge that he has received grants/research supports from Abbott, MSD, Jansen, and Roche, as well as consultation fees from company-sponsored speakers' bureaus associated with Abbott, Pfizer, Roche, Sanofi, Celgene, and MSD. Prof. M.A. González-Gay has received grants/research supports from AbbVie, MSD, Jansen, and Roche, as well as consultation fees/participation from company-sponsored speakers bureaus organized by AbbVie, Pfizer, Roche, Sanofi, Lilly, Celgene, Sobi, Amgen, and MSD.

Author details

¹Division of Rheumatology, Hospital Universitario de Canarias, Tenerife, Spain.

²Epidemiology, Genetics and Atherosclerosis Research Group on Systemic Inflammatory Diseases, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IDIVAL, Santander, Spain. ³Division of Rheumatology, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Universidad de Cantabria, Santander, Spain. ⁴Division of Rheumatology, Hospital Doctor Negrín, Las Palmas de Gran Canaria, Spain.

⁵Cardiovascular Pathophysiology and Genomics Research Unit, School of Physiology, Faculty of Health Sciences, University of the Witwatersrand, Johannesburg, South Africa.

Received: 10 December 2020 Accepted: 21 May 2021

Published online: 04 June 2021

References

- Aviña-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M, Etrinan M, Esdaile JM, Lacaille D. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Care Res Arthritis Rheum*. 2008;59:1690–7 Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19035419/>. Cited 2020 Nov 20.
- Del Rincón I, Williams K, Stern MP, Freeman GL, O'Leary DH, Escalante A. Association between carotid atherosclerosis and markers of inflammation in rheumatoid arthritis patients and healthy subjects. *Arthritis Rheum*. 2003;48:1833–40 Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12847676/>. Cited 2020 Nov 20.
- Roman MJ, Moeller E, Davis A, Paget SA, Crow MK, Lockshin MD, et al. Preclinical carotid atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med*. 2006;144:249–56 Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16490910/>. American College of Physicians. Cited 2020 Nov 20.
- Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Testa A, Revuelta J, Garcia-Porrua C, Gonzalez-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 Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14663290/>. Cited 2020 Nov 20.
- van Sijl AM, Peters MJ, Knol DK, de Vet HC, Gonzalez-Gay MA, Smulders YM, et al. Carotid intima media thickness in rheumatoid arthritis as compared to control subjects: a meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2011;40:389–97 Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20889191/>. Cited 2020 Nov 24.
- Kao AH, Krishnaswami S, Cunningham A, Edmundowicz D, Morel PA, Kuller LH, et al. Subclinical coronary artery calcification and relationship to disease duration in women with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2008;35:61–9 Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18050383/>. Cited 2020 Nov 20.
- Kao AH, Wasko MCM, Krishnaswami S, Wagner J, Edmundowicz D, Shaw P, et al. C-reactive protein and coronary artery calcium in asymptomatic women with systemic lupus erythematosus or rheumatoid arthritis. *Am J Cardiol*. 2008;102:755–60 Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18774002/>. Cited 2020 Nov 20.
- Chung CP, Oeser A, Raggi P, Gebretsadik T, Shintani AK, Sokka T, et al. Increased coronary-artery atherosclerosis in rheumatoid arthritis: relationship to disease duration and cardiovascular risk factors. *Arthritis Rheum*. 2005;52:3045–53 Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16200609/>. Cited 2020 Nov 20.
- Arts EEA, Popa C, Den Broeder AA, Semb AG, Toms T, Kitas GD, et al. Performance of four current risk algorithms in predicting cardiovascular events in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:668–74 Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24389293/>. BMJ Publishing Group. Cited 2020 Nov 20.
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2016;2016:2315–81 Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27222591/>. Oxford University Press. Cited 2020 Nov 27.
- Corrales A, Vegas-Revenga N, Rueda-Gotor J, Portilla V, Atienza-Mateo B, Blanco R, et al. Carotid plaques as predictors of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. Results from a 5-year-prospective follow-up study. *Semin Arthritis Rheum*. 2020; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32416998/>. W.B. Saunders. Cited 2020 Nov 24.
- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010;62:2569–81 Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20872595>. Cited 2018 Nov 10.
- Prevoo ML, van't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1995;38:44–8 Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7818570>. Cited 2019 Jul 3.
- Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MH, Kalden JR, Emery P, Eberl G, et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology (Oxford)*. 2003;42:244–57 Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12595618>. Cited 2018 Nov 10.
- Aletaha D, Smolen J. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): a review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37:8 Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16273793>. Cited 2019 Aug 19.
- Aletaha D, Ward MM, Machold KP, Nell VPK, Stamm T, Smolen JS. Remission and active disease in rheumatoid arthritis: defining criteria for disease activity states. *Arthritis Rheum*. 2005;52:2625–36 Available from: <https://doi.wiley.com/10.1002/art.21235>. Cited 2019 Jul 17.
- Pincus T, Yazici Y, Bergman MJ. RAPID3, an index to assess and monitor patients with rheumatoid arthritis, without formal joint counts: similar results to DAS28 and CDAI in clinical trials and clinical care. *Rheum Dis Clin N Am*. 2009;773–8 Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19962621/>. Cited 2020 Nov 13.
- Pincus T, Swearingen C, Wolfe F. Toward a multidimensional Health Assessment Questionnaire (MDHAQ): assessment of advanced activities of

- daily living and psychological status in the patient-friendly health assessment questionnaire format. *Arthritis Rheum.* 1999;42:2220–30 Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/1529-0131%28199910%2942%3A10%3C2220%3A%3AAID-ANR26%3E3.0.CO%3B2-5>. Cited 2019 Jul 3.
19. 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 Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23505241/>. BMJ Publishing Group. Cited 2020 Nov 20.
 20. Touboul P-J, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, 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 Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/97034>. Cited 2019 Aug 2.
 21. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics.* 1988;44:837–45 Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3203132>. Cited 2019 Jun 23.
 22. Pencina MJ, D'Agostino RB, D'Agostino RB, Vasan RS. Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Stat Med.* 2008;27:157–72 Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17569110>. Cited 2019 Jun 23.
 23. Tripepi G, Jager KJ, Dekker FW, Zoccali C. Statistical methods for the assessment of prognostic biomarkers(part II): calibration and re-classification. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25:1402–5 Available from: <https://academic.oup.com/ndt/article-lookup/doi/10.1093/ndt/gfq046>. Cited 2019 Jun 23.
 24. Tripepi G, Jager KJ, Dekker FW, Zoccali C. Statistical methods for the assessment of prognostic biomarkers (part I): discrimination. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25:1399–401 Available from: <https://academic.oup.com/ndt/article-lookup/doi/10.1093/ndt/gfq018>. Cited 2019 Jun 23.
 25. Rueda-Gotor J, Quevedo-Abeledo JC, Corrales A, Genre F, Hernández-Hernández V, Delgado-Frías E, et al. Reclassification into very-high cardiovascular risk after carotid ultrasound in patients with axial spondyloarthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2020;38:724–31 Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32083538/>. Clinical and Experimental Rheumatology S.A.S. Cited 2020 Nov 21.
 26. Palmou-Fontana N, Martínez-Lopez D, Corrales A, Rueda-Gotor J, Genre F, Armesto S, et al. Disease activity influences cardiovascular risk reclassification based on carotid ultrasound in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 2020;47:1344–53 Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31732555/>. Cited 2020 Nov 21.
 27. Quevedo-Abeledo JC, Rúa-Figueroa I, Sánchez-Pérez H, Tejera-Segura B, De Vera-González A, González-Delgado A, et al. Disease damage influences cardiovascular risk reclassification based on carotid ultrasound in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2019;46:483–91 Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30647175/>. Cited 2020 Nov 21.
 28. Liang KP, Kremers HM, Crowson CS, Snyder MR, Thorneau TM, Roger VL, et al. Autoantibodies and the risk of cardiovascular events. *J Rheumatol.* 2009;36:2462–9 Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19833748/>. Cited 2020 Nov 21.
 29. Nicola PJ, Maradit-Kremers H, Roger VL, Jacobsen SJ, Crowson CS, Ballman KV, et al. The risk of congestive heart failure in rheumatoid arthritis: a population-based study over 46 years. *Arthritis Rheum.* 2005; 52:412–20 Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15692992/>. Cited 2020 Nov 21.
 30. Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, Ballman KV, Gabriel SE. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum.* 2005;52:722–32 Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15751097/>. Cited 2020 Nov 21.
 31. Cambridge G, Acharya J, Cooper JA, Edwards JC, Humphries SE. Antibodies to citrullinated peptides and risk of coronary heart disease. *Atherosclerosis.* 2013;228:243–6 Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23474125/>. Cited 2020 Nov 21.
 32. Liao KP, Liu J, Lu B, Solomon DH, Kim SC. Association between lipid levels and major adverse cardiovascular events in rheumatoid arthritis compared to non-rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67:2004–10 Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25917955/>. John Wiley and Sons Inc. Cited 2021 Jan 19.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more biomedcentral.com/submissions



4.2 ARTÍCULO SEGUNDO:

Ferraz-Amaro I, Corrales A, Atienza-Mateo B, **Vegas-Revenga N**, Prieto-Peña D, Blanco R and González-Gay M.A. *Moderate and high disease activity predicts the development of carotid plaque in rheumatoid arthritis patients without classic cardiovascular risk factors: six years follow-up study*. J. Clin. Med. 2021 Oct 27;10(21):4975.

4.2.1 Objetivo

Ciertos tratamientos para la AR, en particular el uso de la terapia biológica, previenen el desarrollo de la enfermedad CV (77). Estos hallazgos sugieren que reducir la carga inflamatoria e inducir la remisión de la enfermedad puede tener un efecto favorable en el RCV de los pacientes con AR. Sin embargo, no hay estudios prospectivos a largo plazo que relacionen directamente la actividad de la enfermedad con el desarrollo posterior de la enfermedad CV.

En el presente trabajo, hemos seguido prospectivamente a un grupo de pacientes con AR, en los cuales se descartó la presencia de placa carotídea al inicio del estudio. Al menos después de cinco años, nos dispusimos a establecer qué características de los pacientes con AR eran predictores del desarrollo de nuevas placas carotídeas.

4.2.2 Material y Métodos Particulares

4.2.2.1 Pacientes

Este estudio incluyó una serie de pacientes con AR en los que se descartó la presencia de placa carotídea por US carotídea. Los pacientes incluidos cumplen todos los criterios detallados en Material y Métodos Generales. Al menos después de 5 años se realizó una nueva ecografía carotídea. Los pacientes fueron divididos en 2 grupos, aquellos que desarrollaron placa carotídea durante la evolución y aquellos que no.

Para la inclusión de pacientes en este estudio, la duración de la AR en la visita basal debía ser ≥ 1 año. Si los pacientes estaban recibiendo glucocorticoides, para ser incluidos en el estudio, la dosis que recibían debía ser equivalente a ≤ 10 mg/día de Prednisona.

Fueron excluidos del estudio los pacientes con historia de evento CV previo, cáncer u otra enfermedad crónica, evidencia de infección activa o una tasa de filtrado glomerular < 60 mL/min/1.73 m².

Los pacientes a los que no se realizó la US carotídea a los 5 años por diferentes motivos (como por ejemplo si habían sufrido eventos CV, fallecieron o se mudaron a otra región durante el seguimiento), no fueron incluidos en la evaluación.

El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité Ético del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, España (número de aprobación 17/2012).

4.2.2.2 Recogida de Datos y Exámenes de Laboratorio

Al inicio del estudio, se recogieron datos de FRCV, medicación concomitante, se realizó un examen físico completo bajo condiciones estandarizadas, se revisó la historia para determinar diagnósticos y tratamientos específicos, tal y como se detalla en Material y Métodos Generales.

Los exámenes de laboratorio (y sus unidades), los criterios de diagnóstico de los factores de RCV, la valoración de la actividad de la AR y sus categorías también se detallaron en Material y Métodos Generales.

4.2.2.3 Estudio ultrasonografía carotídea basal y en evolución

Se realizó el estudio US carotídeo basal y al menos después de 5 años de seguimiento según lo detallado en Material y Métodos Generales.

4.2.2.4 Análisis estadístico

Las características demográficas y clínicas se muestran como frecuencias para las variables binarias. Las variables continuas se expresan como media $\pm$ desviación estándar (DE), o mediana y rango intercuartílico (para variables continuas con distribución no normal). Los análisis univariados entre los pacientes que a los 5 años desarrollaron placa carotídea y los que no lo hicieron, se evaluaron utilizando las pruebas t de Student, U de Mann-Whitney, chi-cuadrado o prueba exacta de Fisher, según la distribución normal y el número de sujetos. Las características basales que se asociaron con el desarrollo de placa carotídea se calcularon mediante análisis de regresión logística multivariable. Se ajustaron los odds ratios (OR) para aquellas variables con un valor p inferior a 0,10 en la diferencia univariable entre pacientes con placa carotídea y sin placa carotídea. En todos los análisis se utilizó un nivel de significación del 5% a los dos lados. Un valor $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo. El análisis se realizó utilizando el software SPSS, versión 26 (IBM Corp, Armonk, NY, USA).

4.2.3 Resultados

4.2.3.1 Datos basales demográficos, factores de RCV y relacionados con enfermedad en los pacientes con AR

Se siguieron, durante al menos 5 años, a 160 pacientes con AR. La edad de este grupo al comienzo del estudio era de 50 ± 12 años, y el 83% de los pacientes eran mujeres. Se analizaron los factores de RCV tradicionales al inicio, el 27% de los pacientes eran fumadores activos, el 29% tenía obesidad (un IMC igual o superior a 30 kg/m^2), el 28% y el 3% tenían hipertensión y diabetes mellitus respectivamente (Tabla 9). Los valores del perfil lipídico al inicio se muestran en la Tabla 9. Además, el 13% de los pacientes estaban tomando estatinas, el 19% estaban recibiendo tratamiento antihipertensivo y el 2% estaba en tratamiento con aspirina. La media del GIMc fue de 620 ± 108 micras, y según lo requerido para

la inclusión en el estudio, ninguno de los pacientes tenía placa carotídea al inicio del estudio.

Respecto a los datos relacionados con la enfermedad, la mediana de la duración de enfermedad fue de 7 años (IQR 4-12), y al menos la mitad de los pacientes fueron positivos para el FR (58%) o APCC (53%). La VSG fue de 11 mm/1ª hora (IQR 5–7), y el valor de PCR fue de 1,9 mg/L (IQR 0,5–4,0). El promedio de DAS28-PCR fue de $2,78 \pm 1,10$, incluyendo a la mayoría de los pacientes en la categoría de remisión (45%). Además, el 21% se sitúa en baja actividad de la enfermedad y el 34% de los pacientes estaba en moderada o alta actividad. En cuanto al tratamiento, el 44% de los pacientes tomaba prednisona a una dosis media de 5 mg/día (IQR 2,5-7,5), y el 63% y el 35% recibían metotrexato y terapias biológicas respectivamente (Tabla 9).

Tabla 9. Datos demográficos, factores de RCV y datos relacionados con la enfermedad de 160 pacientes con AR al inicio del estudio.

	Pacientes (n=160)
Edad, años	50 $\pm$ 12
Mujeres, n (%)	133 (83)
Datos Cardiovasculares	
Factores de RCV	
Fumador	43 (27)
Obesidad	47 (29)
Hipertensión	45 (28)
Diabetes Mellitus	4 (3)
IMC, kg/m ²	27 $\pm$ 8
Circunferencia abdominal, cm	91 $\pm$ 24
Lípidos	
Colesterol Total, mg/dL	204 $\pm$ 38
Triglicéridos, mg/dL	100 $\pm$ 49
HDL colesterol, mg/dL	61 $\pm$ 17

Tabla 9. (Continuación) Datos demográficos, factores de RCV y datos relacionados con la enfermedad de 160 pacientes con AR al inicio del estudio.

LDL colesterol, mg/dL	119 ± 35
Índice Aterogénico	3,5 ± 1,0
Estatinas, n (%)	21 (13)
Tratamiento Antihipertensivo, n (%)	30 (19)
Aspirina, n (%)	3 (2)
SCORE	0 (0 – 1,5)
Categorías SCORE, n (%)	
Riesgo Bajo	90 (56)
Riesgo Moderado	68 (43)
Riesgo Alto	0 (0)
Riesgo Muy Alto	2 (1)
Datos relacionados con la enfermedad	
Duración de la enfermedad, años	7 (4 – 12)
PCR, mg/L	1,9 (0,5 – 4,0)
VSG al momento del estudio, mm/1ª hora	11 (5 – 17)
FR, n (%)	92 (58)
APCC, n (%)	84 (53)
DAS28-PCR	2,78 ± 1,10
Remisión	72 (45)
Baja actividad de la enfermedad	34 (21)
Actividad moderada y alta	54 (34)
Tratamientos, n (%)	
Prednisona	70 (44)
Dosis de prednisona, mg/día	5 (2,5 – 7,5)
AINes	64 (40)
Metotrexato	100 (63)
Terapia Biológica	56 (35)
Aterosclerosis subclínica	
IMT carótida, micras	620 ± 108
Placas carotídeas, n (%)	0 (0)

Los datos representan la media ± DE o mediana (IQR) cuando los datos no se distribuyen normalmente.

Categorías de SCORE: Baja (<1%), moderada (1-4%), alta (5-9%) o muy alta (>10%).

4.2.3.2 Predictores del desarrollo de placa carotídea después de seis años de seguimiento

Tras un seguimiento de al menos 5 años, 66 (41%) pacientes habían desarrollado placa carotídea. Señalar que, el DAS28-PCR disminuyó durante el seguimiento de $2,78 \pm 1,10$ en el momento basal a $2,62 \pm 1,23$ al final del estudio (diferencia media de $0,16 \pm 1,25$, $p = 0,11$). La Tabla 10 muestra las diferencias basales entre los pacientes con placa carotídea y aquellos sin placa carotídea al final del estudio. El tiempo medio de seguimiento fue de 6 ± 1 años en ambos grupos. Los pacientes que desarrollaron placa carotídea eran significativamente mayores (55 ± 9 vs. 47 ± 13 años, $p < 0,001$) al inicio del estudio; además en este grupo había un mayor número de diabéticos (6% vs. 0%, $p = 0,028$); y niveles más altos de colesterol total (214 ± 40 vs. 197 ± 36 mg/dL, $p = 0,004$) y LDL colesterol (126 ± 35 vs. 114 ± 35 mg/dL, $p = 0,037$). Como era de esperar, los pacientes que desarrollaron placa carotídea al final del seguimiento tuvieron un GIMc más alto al inicio (655 ± 103 vs. 595 ± 109 micras, $p < 0,001$) (Tabla 10).

Con respecto a los datos relacionados con la enfermedad, la duración de la AR y el FR o APCC no se asociaron con el desarrollo de placa carotídea a lo largo del tiempo. Por el contrario, se demostró que la actividad basal de la enfermedad predice el desarrollo de placa carotídea. Así, cuando el DAS28-PCR se consideró como variable continua, se asoció con una mayor probabilidad (casi significativa) de desarrollar placa carotídea (OR 1,38 [IC del 95%: 1,00–1,02], $p = 0,052$). Cuando este análisis se realizó utilizando el DAS28-PCR como variable ordinal, los pacientes que tenían una actividad de la enfermedad moderada o alta al inicio del estudio tenían un mayor riesgo de desarrollar placa carotídea, en comparación con los que estaban en la categoría de remisión (OR 2,26 [IC del 95%: 1,02–5,00], $p = 0,044$) (Tabla 10). Esta asociación se mantuvo después del análisis multivariable, ajustado para los factores de RCV tradicionales.

Tabla 10. Análisis multivariante de las características basales en relación con el desarrollo de placa carotídea.

	Sin Placa Carotídea	Placa Carotídea		OR (IC del 95%)	p
	(n=94)	(n=66)	p		
Seguimiento promedio, años	6 ± 1	6 ± 1	0,99		
Edad, años	47 ± 13	55 ± 9	< 0,001		
Mujeres, n (%)	81 (86)	52 (79)	0,22		
Datos cardiovasculares					
Factores de RCV, n (%)					
Fumador	21 (22)	22 (33)	0,12		
Obesidad	25 (27)	22 (33)	0,36		
Hipertensión	28 (30)	17 (26)	0,56		
Diabetes Mellitus	0 (0)	4 (6)	0,028		
IMC, kg/m ²	26 ± 8	28 ± 7	0,14		
Perímetro abdominal, cm	87 ± 23	96 ± 25	0,25		
Lípidos					
Colesterol total, mg/dL	197 ± 36	214 ± 40	0,004		
Triglicéridos, mg/dL	96 ± 48	106 ± 51	0,25		
HDL colesterol, mg/dL	60 ± 16	64 ± 18	0,19		
LDL colesterol, mg/dL	114 ± 35	126 ± 35	0,037		
Índice Aterogénico	3,49 ± 0,97	3,57 ± 0,99	0,60		
Estatinas, n (%)	13 (14)	8 (12)	0,75		
Tratamiento Hipertensivo, n (%)	15 (16)	15 (23)	0,31		
Aspirina, n (%)	1 (1)	2 (3)	0,57		
SCORE	0 (0 – 1)	0 (1 – 1,5)	0,084		
Categorías SCORE, n (%)					
Riesgo Bajo	60 (64)	30 (45)	0,041		
Riesgo Moderado	33 (35)	35 (53)			
Riesgo Alto	0 (0)	0 (0)			
Riesgo Muy Alto	1 (1)	1 (2)			
Datos relacionados con la enfermedad					
Duración de la enfermedad, años	6 (4 – 6)	8 (4 – 8)	0,99		
PCR, mg/L	1,5 (0,5 – 4,1)	2,0 (0,7 – 4)	0,95		
VSG al momento del estudio, mm/1 ^a hora	11 (5 – 18)	11 (4 – 16)	0,57		
FR, n (%)	55 (59)	37 (56)	0,76		
APCC, n (%)	47 (50)	37 (56)	0,52		
DAS28-PCR	2,6 ± 1,0	3,0 ± 1,1	0,015	1,38 (1,00 – 1,02)	0,052
Remisión	49 (52)	23 (35)	0,049	-	-
Baja actividad de la enfermedad	20 (21)	14 (21)		1,35 (0,54 – 3,38)	0,52
Actividad moderada y alta	25 (27)	29 (44)		2,26 (1,02 – 5,00)	0,044
Tratamientos, n (%)					
Prednisona	40 (43)	30 (45)	0,72		
Dosis de prednisona, mg/día	2,75 (2,5 – 2,75)	5 (5 – 5)	0,087	1,21 (0,95 – 1,54)	0,12
AINES	33 (35)	31 (47)	0,13		
Metotrexato	61 (65)	39 (59)	0,46		
Terapia Biológica	31 (33)	25 (38)	0,52		
Aterosclerosis subclínica					
GIM carótida, micras	595 ± 109	655 ± 103	< 0,001		

Los datos representan la media ± DE o la mediana (IQR) cuando los datos no se distribuyen normalmente.

Los OR se ajustan para variables con un valor p inferior a 0,10 en el análisis univariable (edad, diabetes mellitus y colesterol total). LDL-colesterol no se incluyó en el análisis multivariable debido a la colinealidad con el colesterol total. Los valores significativos de p se representan en negrita.

4.2.3.3 Relación entre la actividad de la enfermedad y el desarrollo de placa carotídea en diferentes categorías de RCV SCORE

De manera adicional se hizo un análisis para ver la relación entre la actividad de la enfermedad y el desarrollo de placa carotídea por separado en dos grupos de pacientes: por una parte, sujetos incluidos dentro de la categoría SCORE de bajo riesgo y por otra parte pacientes incluidos en el resto de categorías SCORE (moderada, alta y muy alta). Cabe señalar que, en el análisis univariante, la asociación de DAS28-PCR con placa carotídea solo fue significativa en el grupo SCORE de riesgo bajo. En este sentido, en el análisis multivariante, estar en la categoría de baja actividad de la enfermedad vs. remisión mostró un OR de 5,00 (IC del 95%: 1,06–23,5), $p = 0,042$, y pertenecer al grupo de actividad moderada-alta de la enfermedad vs. remisión mostró un OR de 4,18 (IC del 95%: 1,09–16,03), $p = 0,037$, para el desarrollo de placa carotídea (Tabla 11). El mismo análisis no fue significativo en el subgrupo de pacientes incluidos en el grupo SCORE de riesgo moderado, alto y muy alto (Tabla 11).

Tabla 11. Relación entre la actividad de la enfermedad y el desarrollo de placa carotídea en diferentes categorías de RCV medido por SCORE

	Placa Carotídea	
	Univariable OR (95% CI), p	Multivariable OR (95% CI), p
Categoría SCORE bajo riesgo		
DAS28-PCR	1,74 (1,12 - 2,71), 0,014	1,57 (0,90-2,74), 0,11
Remisión	-	-
Actividad baja	3,06 (0,89 - 10,52), 0,075	5,00 (1,06-23,54), 0,042
Actividad moderada y/o alta	4,38 (1,53 - 12,50), 0,006	4,18 (1,09-16,03), 0,037
Categorías SCORE de riesgos moderado, alto y muy alto		
DAS28-PCR	1,10 (0,72-1,67), 0,68	1,05 (0,66-1,68), 0,83
Remisión	-	-
Actividad baja	0,57 (0,16-2,04), 0,39	0,47 (0,12-1,83), 0,28
Actividad moderada y/o alta	1,09 (0,35-3,44), 0,88	1,07 (0,33-3,60), 0,91

Categorías de SCORE: Baja (<1%), moderada (1-4%), alta (5-9%) o muy alta (>10%). Los OR se ajustan para edad, diabetes mellitus, niveles séricos de colesterol total y el uso de AINE y prednisona. Los valores significativos de p se representan en negrita

4.2.4 Discusión

Aunque la evidencia de la relación entre la AR y la enfermedad CV es extensa, la literatura carece de estudios prospectivos sobre este tema. Según nuestros hallazgos, los pacientes con una alta actividad de la enfermedad al inicio del seguimiento duplican el riesgo de desarrollar aterosclerosis subclínica después de 6 años en comparación con los que están en remisión. Este dato es muy relevante, porque además se obtuvo después de ajustar las variables por factores de RCV clásicos.

En un estudio anterior de 24.989 pacientes seguidos durante una mediana de 2,7 años, se encontró que una reducción de 10 puntos del CDAI estaba asociada con una reducción del 21% en el RCV (154). Los autores de este estudio concluyeron que, una reducción en la actividad de la AR en el tiempo puede llevar a disminuir la tasa de eventos CV. El mismo grupo de estudio demostró que las características basales de la AR predicen de

forma independiente los eventos CV en una cohorte de pacientes seguidos una media de 22 meses (38). En dicho trabajo se expone un modelo de predicción de eventos CV, que mejora significativamente cuando los marcadores de gravedad de la AR se añaden al mismo modelo que sólo incluía factores de RCV clásicos. De la misma manera, en otro artículo basado en datos recopilados de manera prospectiva, el promedio del valor de DAS28 en el tiempo, se asoció de forma significativa con enfermedad CV, después de ajustar por factores de confusión (155).

A diferencia de estos estudios, nuestro trabajo utilizó la presencia de placa carotídea como desenlace final, no la presencia de eventos CV. Hay que señalar que el seguimiento de nuestra serie fue considerablemente más largo que el resto, llegando hasta los 6 años. A pesar de estas diferencias, nuestro trabajo sigue estando en consonancia con los estudios previamente mencionados.

La presencia de placa carotídea ha demostrado predecir el riesgo de eventos CV y muerte en los pacientes con AR (153). Estos resultados se publicaron en un estudio anterior que incluyó 327 pacientes con AR seguidos durante 5 años. Dado que una actividad elevada de la enfermedad predice el desarrollo de placa carotídea, y que ésta a su vez predice el riesgo de eventos CV y mortalidad, podemos suponer que la actividad de la AR puede conducir a un aumento de la aterosclerosis subclínica, que eventualmente produce un incremento en la incidencia de eventos CV en pacientes con AR y una alta actividad de la enfermedad.

En línea con lo anterior, en un estudio previo, se demostró que la magnitud y cronicidad de la respuesta inflamatoria evaluada por los niveles de PCR en el tiempo (en lugar de por una sola determinación), se correlaciona directamente con el GIMc (66).

En cambio, en nuestro estudio los niveles séricos basales de PCR por sí solos no tenían capacidad de predicción para el desarrollo de placa carotídea. Sin embargo, la puntuación de la actividad de la AR mediante DAS28-PCR sí presentaba esta relación. Consideramos que esto se debe a que el DAS28-PCR incluye otras variables relacionadas con la inflamación, como la presencia de articulaciones inflamadas y dolorosas.

En nuestro trabajo, la asociación entre la actividad de la enfermedad y el desarrollo de placa carotídea se encontró sólo en pacientes del grupo de RCV bajo medido por SCORE, pero no en los pacientes incluidos en otras categorías de riesgo. Dado que la enfermedad CV en la AR se ha atribuido a factores de RCV clásicos (tradicionales) y no tradicionales, creemos que los pacientes que tienen menos factores de RCV clásicos son los que están más predispuestos a expresar la influencia de la actividad de la AR sobre la enfermedad CV.

4.2.5 Conclusión

En conclusión, nuestro estudio refuerza la teoría de que la aterosclerosis acelerada en la AR puede ser consecuencia del estado inflamatorio producido por la enfermedad. Por lo tanto, si se controla la actividad de la enfermedad y se logra la remisión en los pacientes con AR, muy probablemente se reduciría el desarrollo de aterosclerosis subclínica y como consecuencia la aparición de eventos CV.

4.2.6 Separata de Artículo 2º

Article

Moderate and High Disease Activity Predicts the Development of Carotid Plaque in Rheumatoid Arthritis Patients without Classic Cardiovascular Risk Factors: Six Years Follow-Up Study

Iván Ferraz-Amaro ¹ , Alfonso Corrales ^{2,3}, Belén Atienza-Mateo ³ , Nuria Vegas-Revenge ³ ,
Diana Prieto-Peña ³, Ricardo Blanco ³  and Miguel Á. González-Gay ^{2,3,4,*} 

¹ Division of Rheumatology, Hospital Universitario de Canarias, 38320 Tenerife, Spain; iferrazamaro@hotmail.com

² Epidemiology, Genetics and Atherosclerosis Research Group on Systemic Inflammatory Diseases, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IDIVAL, 39011 Santander, Spain; afcorralesm@hotmail.com

³ Division of Rheumatology, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Universidad de Cantabria, 39008 Santander, Spain; mateoatienzabelen@gmail.com (B.A.-M.); nuriavegas2@gmail.com (N.V.-R.); diana.prieto.pena@gmail.com (D.P.-P.); rblancovela@gmail.com (R.B.)

⁴ Cardiovascular Pathophysiology and Genomics Research Unit, Faculty of Health Sciences, School of Physiology, University of the Witwatersrand, Johannesburg 2000, South Africa

* Correspondence: miguelaggay@hotmail.com



Citation: Ferraz-Amaro, I.; Corrales, A.; Atienza-Mateo, B.; Vegas-Revenge, N.; Prieto-Peña, D.; Blanco, R.; González-Gay, M.Á. Moderate and High Disease Activity Predicts the Development of Carotid Plaque in Rheumatoid Arthritis Patients without Classic Cardiovascular Risk Factors: Six Years Follow-Up Study. *J. Clin. Med.* **2021**, *10*, 4975. <https://doi.org/10.3390/jcm10214975>

Academic Editor: Vincent Goeb

Received: 12 September 2021

Accepted: 25 October 2021

Published: 27 October 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: Patients with rheumatoid arthritis (RA) have a higher incidence of subclinical atherosclerosis and cardiovascular (CV) disease. It is postulated that the appearance of accelerated atherosclerosis in these patients is a consequence of the inflammation present in the disease. In this study, we aim to determine if baseline disease activity in patients with RA predicts the future development of carotid plaque. A set of consecutive RA patients without a history of CV events, cancer or chronic kidney disease, who did not show carotid plaque in a carotid ultrasound assessment, were prospectively followed up for at least 5 years. At the time of recruitment, CV risk factors and disease-related data, including disease activity scores, were assessed. At the end of the follow-up, a carotid ultrasound was repeated and patients were divided into two groups; those who developed carotid plaque, and those who did not. A multivariable regression analysis was performed to define the predictors for the development of carotid plaque. One hundred and sixty patients with RA were followed up for an average of 6 ± 1 years. After this time, 66 (41%) of the patients had developed carotid plaque, and 94 (59%) did not. Patients with carotid plaque were significantly older (47 ± 13 vs. 55 ± 9 years, $p < 0.001$) at baseline, were more frequently diabetic (0% vs. 6%, $p = 0.028$), and had higher total cholesterol (197 ± 36 vs. 214 ± 40 mg/dL, $p = 0.004$) and LDL cholesterol (114 ± 35 vs. 126 ± 35 mg/dL, $p = 0.037$) at the beginning of the study. After multivariable adjustment, patients who were in the moderate and high disease activity (DAS28-CRP) categories displayed a higher odds ratio for the appearance of carotid plaque (OR 2.26 [95% CI 1.02–5.00], $p = 0.044$) compared to those in the DAS-28-CRP remission category. Remarkably, when patients were divided in patients within the low-risk SCORE category, and patients included in the remaining SCORE categories (moderate, high and very high), the relation between DAS28-CRP and the development of carotid plaque was only significant in the low-risk SCORE category. In conclusion, disease activity predicts the future development of subclinical atherosclerosis in patients with RA.

Keywords: rheumatoid arthritis; carotid plaque; prospective study

1. Introduction

Rheumatoid arthritis (RA) has been associated with a higher incidence and prevalence of cardiovascular (CV) events [1] and CV mortality [2]. This increased risk of CV disease does not appear to be fully mediated by traditional CV risk factors for atherosclerosis [3]. It is known that in addition to the traditional CV risk factors and a genetic component [4],

the presence of chronic inflammation can explain the development of accelerated atherosclerosis in these patients [5] through effects mediated by cytokines, immune complexes and endothelial dysfunction, or by a combination of these factors [4,6].

CV disease risk prediction algorithms, which were originally developed for use in the general population and relied heavily on traditional CV risk factors, have been found to have suboptimal performance in patients with RA [7]. For this reason, it is of great interest to implement surrogate markers that allow us to identify patients with RA at high risk of developing CVD events. In this regard, a recent study of patients with RA followed prospectively has shown that the presence of carotid plaques assessed by carotid ultrasound predicts the risk of CV events [8]. Accordingly, the presence of carotid plaques identifies a subgroup of patients with RA at high risk of CV events.

Interestingly, certain treatments for RA, in particular the use of biologic therapy, prevent the development of CV disease [9]. These findings suggest that reducing the inflammatory burden and inducing remission of the disease may have a favorable effect on the CV risk of patients with RA. However, there are no long-term prospective studies that directly link disease activity with the subsequent development of CV disease.

Taking these considerations into account, in the present work, we have prospectively followed up a group of patients with RA in whom the presence of carotid plaque was ruled out at the beginning of the study. After at least five years, we set out to establish what the predictors of carotid plaque development were in those RA patients who developed carotid plaques.

2. Materials and Methods

2.1. Study Participants

This study included a series of patients with RA in whom the presence of carotid plaque was excluded by carotid ultrasound. All were 18 years or older, and were included in the study if they met the 2010 ACR/EULAR classification criteria for RA [10]. After at least 5 years, a carotid ultrasound was performed again. Patients were divided into those who developed carotid plaque and those who did not.

For the purpose of inclusion in the present study, RA disease duration at the beginning of the study needed to be ≥ 1 year. Patients taking glucocorticoids were included only if they were taking an equivalent dose of ≤ 10 mg/day of prednisone. However, patients were excluded if they had a history of previous CV events, cancer or any other chronic disease, evidence of active infection or a glomerular filtration rate < 60 mL/min/1.73 m². Patients who did not undergo the 5-year carotid ultrasound evaluation for any reason (such as, they had experienced CV events, died, or moved to another region during follow-up) were not included in the evaluation. The study protocol was approved by the Institutional Review Committees at Hospital Marqués de Valdecilla, Spain (Approval reference: 17/2012). All subjects provided informed written consent.

2.2. Data Collection and Laboratory Assessments

At the beginning of the study, patients completed a CV risk factor assessment, a medication use questionnaire, and underwent a physical examination at baseline. Weight, height, body-mass index, abdominal circumference, and systolic and diastolic blood pressure were assessed under standardized conditions. Information regarding smoking status and hypertension was obtained from the questionnaire at baseline. Medical records were reviewed to ascertain specific diagnoses and medications. Hypertension was defined as systolic or diastolic blood pressure higher than 140 and 90 mmHg, respectively. Cholesterol, triglycerides, and HDL cholesterol were measured using an enzymatic colorimetric assay. LDL cholesterol was calculated using the Friedewald formula. The standard technique was used to measure the erythrocyte sedimentation rate (ESR) and high-sensitivity C-reactive protein (CRP). Disease activity in patients with RA was measured using the Disease Activity Score (DAS28-CRP) in 28 joints [11]. As described elsewhere [12], DAS28-

CRP categories were defined as <2.6 : remission; ≥ 2.6 and ≤ 3.2 : low disease activity; >3.2 and ≤ 5.1 : moderate disease activity, and >5.1 : high disease activity.

2.3. Carotid Ultrasound Assessment

A carotid ultrasound examination, at baseline and after 5 years of follow-up, was performed to assess carotid intima-media wall thickness (cIMT) in the common carotid artery and to detect focal plaques in the extracranial carotid tree in patients with RA [13]. A commercially available scanner was used for this purpose in real-time: the Esaote Mylab 70 (Genoa, Italy), equipped with a 7–12 MHz linear transducer and an automated software-guided radiofrequency technique; quality intima-media thickness (QIMT, Esaote, Maastricht, The Netherlands). As previously reported [14], based on the Mannheim consensus, plaque criteria in the accessible extracranial carotid tree (common carotid artery, bulb and internal carotid artery) were defined as follows: a focal protrusion in the lumen measuring at least cIMT > 1.5 mm; a protrusion at least 50% greater than the surrounding cIMT; or, arterial lumen encroaching > 0.5 mm.

2.4. Statistical Analysis

Demographic and clinical characteristics are shown as frequencies for binary variables. Continuous variables were expressed as mean $\pm$ standard deviation (SD), or median and interquartile range (IQR) for non-normally distributed variables. Univariable differences between patients who developed carotid plaque and those that did not at 5 years of follow-up were evaluated using the Student's *t*, Mann–Whitney U, chi-square or Fisher's exact tests, according to the normal distribution and the number of subjects. Baseline characteristics associated with the development of carotid plaque were calculated through logistic multivariable regression analysis. Odds ratios (OR) were adjusted for those variables with a *p*-value inferior to 0.10 in the univariable difference between patients with carotid plaque and without carotid plaque. All the analyses used a 5% two-sided significance level and were performed using SPSS software, version 26 (IBM Corp, Armonk, NY, USA). A *p*-value < 0.05 was considered statistically significant.

3. Results

3.1. Demographics, Cardiovascular Risk Factors, and Disease-Related Data in RA Patients at Baseline

One hundred and sixty patients with RA were followed up for at least 5 years. The baseline age of these patients was 50 ± 12 years, and 83% of the patients were women. Regarding traditional CV risk factors observed at the baseline, 27% of the patients were current smokers, 29% had obesity (a body mass index equal to or greater than 30 kg/m^2), and 28% and 3% of them had, respectively, hypertension and diabetes (Table 1). Lipid profile values at baseline are shown in Table 1. Additionally, 13% of the patients were taking statins, 19% were undergoing antihypertensive treatment and 2% were taking aspirin. The mean cIMT was 620 ± 108 microns, and as required for inclusion in the study, none of the patients had carotid plaque at baseline.

Regarding disease-related data, the baseline median disease duration was 7 (IQR 4–12) years, and at least half of the patients were positive for rheumatoid factor (58%) or anti-citrullinated protein antibodies [ACPAs] (53%). The ESR was 11 (IQR 5–7) mm/1st hour, and the CRP value was 1.9 (IQR 0.5–4.0) mg/L. The average DAS28-CRP was 2.78 ± 1.10 , including most of the patients in the remission category (45%). Furthermore, 21% were in the low disease activity category, and 34% were in the moderate or high disease activity categories. Regarding RA therapies, 44% of the patients were taking prednisone at a median dose of 5 (IQR 2.5–7.5) mg/day, and 63% and 35% were taking methotrexate and biologic therapies, respectively (Table 1).

Table 1. Demographics, cardiovascular risk factors, and disease-related data in rheumatoid arthritis patients at baseline.

	Patients (n = 160)
Age, years	50 ± 12
Women, n (%)	133 (83)
Cardiovascular data	
CV risk factors, n (%)	
Current smoker	43 (27)
Obesity	47 (29)
Hypertension	45 (28)
Diabetes Mellitus	4 (3)
BMI, kg/m ²	27 ± 8
Abdominal circumference, cm	91 ± 24
Lipids	
Total cholesterol, mg/dL	204 ± 38
Triglycerides, mg/dL	100 ± 49
HDL-cholesterol, mg/dL	61 ± 17
LDL-cholesterol, mg/dL	119 ± 35
Atherogenic index	3.5 ± 1.0
Statins, n (%)	21 (13)
Hypertension treatment, n (%)	30 (19)
Aspirin, n (%)	3 (2)
SCORE	0 (0–1.5)
SCORE categories, n (%)	
Low risk	90 (56)
Moderate risk	68 (43)
High risk	0 (0)
Very-high risk	2 (1)
Disease-related data	
Disease duration, years	7 (4–12)
CRP, mg/L	1.9 (0.5–4.0)
ESR at time of study, mm/1st hour	11 (5–17)
Rheumatoid factor, n (%)	92 (58)
ACPA, n (%)	84 (53)
DAS28-PCR	2.78 ± 1.10
Remission	72 (45)
Low disease activity	34 (21)
Moderate and high activity	54 (34)
Treatments, n (%)	
Prednisone	70 (44)
Prednisone doses, mg/day	5 (2.5–7.5)
NSAIDs	64 (40)
Methotrexate	100 (63)
Biologic therapy	56 (35)
Subclinical atherosclerosis	
Carotid IMT, microns	620 ± 108
Carotid plaques, n (%)	0 (0)

Data represent mean ± SD, or median (IQR) when data were not normally distributed. ACPA: Anti-citrullinated protein antibodies. BMI: Body mass index. CRP: C-reactive protein. CV: Cardiovascular. DAS28: Disease Activity Score in 28 joints. DMARD: Disease-modifying antirheumatic drug. ESR: Erythrocyte sedimentation rate. HDL: High-density lipoprotein. IMT: Intima-media thickness. LDL: Low-density lipoprotein. NSAIDs: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. SCORE: Systematic Coronary Risk Evaluation. SCORE categories: Low (<1%), moderate (1–4%), high (5–9%) or very high (>10%).

3.2. Predictors of Development of Carotid Plaque after Six Years of Follow-Up

After at least 5 years of follow up, 66 (41%) of the patients had developed carotid plaque. Remarkably, DAS28-CRP decreased during follow-up from 2.78 ± 1.10 at baseline to 2.62 ± 1.23 by the end of the study (mean difference 0.16 ± 1.25 , $p = 0.11$). Table 2 shows the baseline differences between patients with carotid plaque and those without carotid

plaque at the end of the study. The average time of follow-up was 6 ± 1 years in both groups. Patients who developed carotid plaque were significantly older (55 ± 9 vs. 47 ± 13 years, $p < 0.001$) at baseline; were more frequently diabetic (6% vs. 0%, $p = 0.028$); and had a higher total cholesterol (214 ± 40 vs. 197 ± 36 mg/dL, $p = 0.004$) and LDL-cholesterol (126 ± 35 vs. 114 ± 35 mg/dL, $p = 0.037$) at the beginning of the study. As expected, patients who developed carotid plaque at the end of the follow-up had a higher cIMT at baseline than those who did not (655 ± 103 vs. 595 ± 109 microns, $p < 0.001$) (Table 2).

Table 2. Multivariate analysis of the relationship between baseline characteristics and the development of carotid plaque.

	No Carotid Plaque		Carotid Plaque	OR (95% CI)	<i>p</i>
	(<i>n</i> = 94)	(<i>n</i> = 66)	<i>p</i>		
Average follow-up, years	6 ± 1	6 ± 1	0.99		
Age, years	47 ± 13	55 ± 9	<0.001		
Women, <i>n</i> (%)	81 (86)	52 (79)	0.22		
Cardiovascular data					
CV risk factors, <i>n</i> (%)					
Current smoker	21 (22)	22 (33)	0.12		
Obesity	25 (27)	22 (33)	0.36		
Hypertension	28 (30)	17 (26)	0.56		
Diabetes Mellitus	0 (0)	4 (6)	0.028		
BMI, kg/m ²	26 ± 8	28 ± 7	0.14		
Abdominal circumference, cm	87 ± 23	96 ± 25	0.25		
Lipids					
Total cholesterol, mg/dL	197 ± 36	214 ± 40	0.004		
Triglycerides, mg/dL	96 ± 48	106 ± 51	0.25		
HDL-cholesterol, mg/dL	60 ± 16	64 ± 18	0.19		
LDL-cholesterol, mg/dL	114 ± 35	126 ± 35	0.037		
Atherogenic index	3.49 ± 0.97	3.57 ± 0.99	0.60		
Statins, <i>n</i> (%)	13 (14)	8 (12)	0.75		
Hypertension treatment, <i>n</i> (%)	15 (16)	15 (23)	0.31		
Aspirin, <i>n</i> (%)	1 (1)	2 (3)	0.57		
SCORE	0 (0–1)	0 (1–1.5)	0.084		
SCORE categories, <i>n</i> (%)					
Low risk	60 (64)	30 (45)			
Moderate risk	33 (35)	35 (53)			
High risk	0 (0)	0 (0)	0.041		
Very-high risk	1 (1)	1 (2)			
Disease-related data					
Disease duration, years	6 (4–6)	8 (4–8)	0.99		
CRP, mg/L	1.5 (0.5–4.1)	2.0 (0.7–4.0)	0.95		
ESR, mm/1° hour	11 (5–18)	11 (4–16)	0.57		
Rheumatoid factor, <i>n</i> (%)	55 (59)	37 (56)	0.76		
ACPA, <i>n</i> (%)	47 /50)	37 (56)	0.52		
DAS28-CRP	2.6 ± 1.0	3.0 ± 1.1	0.015	1.38 (1.00–1.02)	0.052
Remission	49 (52)	23 (35)		-	-
Low activity	20 (21)	14 (21)	0.049	1.35 (0.54–3.38)	0.52
Moderate and high activity	25 (27)	29 (44)		2.26 (1.02–5.00)	0.044
Treatments, <i>n</i> (%)					
Prednisone	40 (43)	30 (45)	0.72		
Prednisone doses, mg/day	$2.75 (2.5–2.75)$	$5 (5–5)$	0.087	1.21 (0.95–1.54)	0.12
NSAIDs	33 (35)	31 (47)	0.13		
Methotrexate	61 (65)	39 (59)	0.46		
Biologic therapy	31 (33)	25 (38)	0.52		
Subclinical atherosclerosis					
Carotid IMT, microns	595 ± 109	655 ± 103	<0.001		

Data represent mean $\pm$ SD or median (IQR) when data were not normally distributed. ACPA: Anti-citrullinated protein antibodies. BMI: Body mass index. CRP: C-reactive protein. CV: Cardiovascular. DAS28: Disease Activity Score in 28 joints. DMARD: Disease-modifying antirheumatic drug. ESR: Erythrocyte sedimentation rate. HDL: High-density lipoprotein. TNF: Tumor necrosis factor. IMT: Intima-media thickness. LDL: Low-density lipoprotein. NSAIDs: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. SCORE: Systematic Coronary Risk Evaluation. SCORE categories: Low (<1%), moderate (1–4%), high (5–9%) or very high (>10%). OR are adjusted for variables with a *p*-value inferior to 0.10 in the univariable analysis. (Age, diabetes mellitus and total cholesterol). LDL-cholesterol was not included in the multivariable analysis because of the collinearity with total cholesterol. Significant *p* values are depicted in bold.

Regarding disease-related data, RA duration and rheumatoid factor or ACPAs were not associated with the development of carotid plaque over time. In contrast, baseline disease

activity was found to predict the development of carotid plaque. Therefore, DAS28-CRP, when considered continuously, was associated with an almost significantly higher probability of developing carotid plaque (OR 1.38 [95% CI 1.00–1.02], $p = 0.052$). When this analysis was performed using DAS28-CRP categories as an ordinal variable, patients who had moderate or high disease activity at baseline were at higher risk of developing carotid plaque, compared with those who were in the remission category (OR 2.26 [95% CI 1.02–5.00], $p = 0.044$) (Table 2). This association was found after a multivariable analysis adjustment was made for traditional CV risk factors.

3.3. Relationship between Disease Activity and the Development of Carotid Plaque in Different SCORE CV Risk Categories

We additionally performed an analysis of the relationship between disease activity and the development of carotid plaque separately in two groups of patients: subjects within the low-risk SCORE category, and patients included in the remaining SCORE categories (moderate, high and very high). Remarkably, the association of DAS28-CRP with carotid plaque was only significant in the low-risk SCORE category. In this regard, being in the low disease activity vs. remission category displayed an OR of 5.24 (95% CI 1.16–23.54), $p = 0.031$, and belonging to the moderate to high disease activity vs. remission showed an OR of 4.38 (95% CI 1.17–16.38), $p = 0.028$, for the development of carotid plaque (Table 3). The same analysis was not significant in the subgroup of patients included in the moderate to high and very high-risk SCORE categories (Table 3).

Table 3. Relationship between disease activity and the development of carotid plaque in different CV SCORE risk categories.

	Carotid Plaque	
	OR (95% CI), p	
	Univariable	Multivariable
Low-risk SCORE category		
DAS28-PCR	1.74 (1.12–2.71), 0.014	1.57 (0.90–2.74), 0.11
Remission	-	-
Moderate activity	3.06 (0.89–10.52), 0.075	5.00 (1.06–23.5), 0.042
High and very-high activity	4.38 (1.53–12.50), 0.006	4.18 (1.09–16.03), 0.037
Moderate to high and very high-risk SCORE categories		
DAS28-PCR	1.10 (0.72–1.67), 0.68	1.05 (0.66–1.68), 0.83
Remission	-	-
Moderate activity	0.57 (0.16–2.04), 0.39	0.47 (0.12–1.83), 0.28
High and very-high activity	1.09 (0.35–3.44), 0.88	1.07 (0.33–3.60), 0.91

SCORE: Systematic Coronary Risk Evaluation. SCORE categories: Low (<1%), moderate (1–4%), high (5–9%) or very high (>10%). CV: Cardiovascular. DAS28: Disease Activity Score in 28 joints; CRP: C-reactive protein. Odds ratios (OR) are adjusted for age, diabetes, total cholesterol serum levels and the use of NSAIDs and prednisone. Significant p values are depicted in bold.

4. Discussion

Although evidence of a relationship between RA and CV disease is extensive, the literature lacks prospective studies on this issue. According to our findings, patients with high disease activity at the start of prospective follow-up will double the risk of subclinical atherosclerosis after 6 years compared with those in remission. This is relevant, as it was found after adjusting for classic CV risk factors.

In a previous report of 24,989 patients followed for a median of 2.7 years, a 10-point reduction in the time-averaged clinical disease activity index was found to be associated with a 26% reduction in CV risk [15]. The authors of this study concluded that a reduction in time-averaged disease activity in RA would lead to fewer CV events. A former study of the same group discovered baseline RA characteristics were found to independently predict

future CV events in a RA cohort followed for a median of 22 months [16]. In this report, a CV event prediction model was significantly improved when RA severity markers were added to the same model that contained only classic CV risk factors. Similarly, in another report based on prospectively collected data, time-averaged DAS28 was significantly associated with CV disease after correction for confounders [17]. Unlike previous studies, our work used the presence of carotid plaque as an endpoint. It should be noted that the follow-up of our series was considerably longer, reaching up to 6 years. Despite these differences, our work remains consistent with the aforementioned studies.

The presence of carotid plaques has been shown to predict the development of CV events and death in patients with RA [8]. This was demonstrated in a previous study that included 327 RA patients followed for 5 years. Since carotid plaque predicts CV events and mortality, and disease activity also predicts carotid plaque development, we can assume that disease activity may lead to increased subclinical atherosclerosis that will eventually produce an increased incidence of CV events in RA patients who have high disease activity.

In line with the above, in a previous study, it was shown that the magnitude and chronicity of the inflammatory response measured by longitudinal evaluation of CRP levels, rather than by a single determination of this inflammatory marker, correlated directly with cIMT [5]. In our present study, baseline serum CRP levels by themselves had no predictive capacity for the development of carotid plaque. However, the DAS28-CRP activity score did have this ability. We believe this is because the score includes other variables that have to do with inflammation, such as the presence of tender and swollen joints.

In our work, the association between disease activity and the development of carotid plaque was found in patients within the low-risk SCORE category, but not in patients who were in other SCORE risk categories. Given that CV disease in RA has been attributed to classic (traditional) and non-traditional CV risk factors, we believe that patients who have fewer classic CV risk factors are those who are more predisposed to express the influence of the activity of disease over the CV disease.

In conclusion, our study reinforces the claim that accelerated atherosclerosis in RA patients may be a consequence of the inflammatory state present in the disease. Controlling disease activity and achieving remission in these patients would likely prevent future development of subclinical atherosclerosis and subsequently CV events in patients with RA.

Author Contributions: Conceptualization, M.Á.G.-G. and I.F.-A.; formal analysis, I.F.-A.; data curation, A.C., B.A.-M., N.V.-R., D.P.-P. and R.B.; writing—original draft preparation, M.Á.G.-G. and I.F.-A.; writing—review and editing, M.Á.G.-G. and I.F.-A.; funding acquisition, M.Á.G.-G. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research was funded by a grant to M.A.G.-G. from the Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) (Fondo de Investigación Sanitaria grants PI06/0024, PI09/00748, PI12/00060, PI15/00525, PI18/00043) and the ISCIII RETICS programs (RD12/0009 and RD16/0012).

Institutional Review Board Statement: The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki, and approved by the Institutional Review Board of Hospital Universitario de Valdecilla.

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: The data presented in this study are available on request to the corresponding author.

Conflicts of Interest: The authors declare that there are no conflict of interest. Nevertheless, Iván Ferraz-Amaro would like to acknowledge that he has received grants/research support from Abbott, MSD, Jansen, and Roche, as well as consultation fees from company-sponsored speakers bureaus associated with Abbott, Pfizer, Roche, Sanofi, Celgene, and MSD. M.A. González-Gay has received grants/research support from Abbvie, MSD, Jansen, and Roche, as well as consultation fees/participation from company-sponsored speakers bureaus tied to Abbvie, Pfizer, Roche, Sanofi, Lilly, Celgene, and MSD.

References

1. Gonzalez-Gay, M.A.; Gonzalez-Juanatey, C.; Lopez-Diaz, M.J.; Piñeiro, A.; Garcia-Porrúa, C.; Miranda-Fillooy, J.A.; Ollier, W.E.R.; Martin, J.; Llorca, J. HLA-DRB1 and persistent chronic inflammation contribute to cardiovascular events and cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res.* **2007**, *57*, 125–132. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Aviña-Zubieta, J.A.; Choi, H.K.; Sadatsafavi, M.; Etminan, M.; Esdaile, J.M.; Lacaille, D. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: A meta-analysis of observational studies. *Arthritis Care Res.* **2008**, *59*, 1690–1697. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Del Rincón, I.D.; Williams, K.; Stern, M.P.; Freeman, G.L.; Escalante, A. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum.* **2001**, *44*, 2737–2745. [[CrossRef](#)]
4. López-Mejías, R.; Castañeda, S.; González-Juanatey, C.; Corrales, A.; Ferraz-Amaro, I.; Genre, F.; Remuzgo-Martínez, S.; Rodríguez-Rodríguez, L.; Blanco, R.; Llorca, J.; et al. Cardiovascular risk assessment in patients with rheumatoid arthritis: The relevance of clinical, genetic and serological markers. *Autoimmun. Rev.* **2016**, *15*, 1013–1030. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
5. Gonzalez-Gay, M.A.; Gonzalez-Juanatey, C.; Piñeiro, A.; Garcia-Porrúa, C.; Testa, A.; Llorca, J. High-grade C-reactive protein elevation correlates with accelerated atherogenesis in patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* **2005**, *32*, 1219–1223. [[PubMed](#)]
6. Castañeda, S.; Nurmohamed, M.T.; González-Gay, M.A. Cardiovascular disease in inflammatory rheumatic diseases. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* **2016**, *30*, 851–869. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
7. Arts, E.E.A.; Poppa, C.; Den Broeder, A.A.; Semb, A.G.; Toms, T.; Kitas, G.D.; Van Riel, P.L.; Fransen, J. Performance of four current risk algorithms in predicting cardiovascular events in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* **2015**, *74*, 668–674. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
8. Corrales, A.; Vegas-Revenge, N.; Rueda-Gotor, J.; Portilla, V.; Atienza-Mateo, B.; Blanco, R.; Castañeda, S.; Ferraz-Amaro, I.; Llorca, J.; González-Gay, M.A. Carotid plaques as predictors of cardiovascular events in patients with Rheumatoid Arthritis. Results from a 5-year-prospective follow-up study. *Semin. Arthritis Rheum.* **2020**, *50*, 1333–1338. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
9. Barnabe, C.; Martin, B.J.; Ghali, W.A. Systematic review and meta-analysis: Anti-tumor necrosis factor α therapy and cardiovascular events in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res.* **2011**, *63*, 522–529. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
10. Aletaha, D.; Neogi, T.; Silman, A.J.; Funovits, J.; Felson, D.T.; Bingham, C.O.; Birnbaum, N.S.; Burmester, G.R.; Bykerk, V.P.; Cohen, M.D.; et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* **2010**, *62*, 2569–2581. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
11. Prevoo, M.L.; van't Hof, M.A.; Kuper, H.H.; van Leeuwen, M.A.; van de Putte, L.B.; van Riel, P.L. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* **1995**, *38*, 44–48. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. Aletaha, D.; Ward, M.M.; Machold, K.P.; Nell, V.P.K.; Stamm, T.; Smolen, J.S. Remission and active disease in rheumatoid arthritis: Defining criteria for disease activity states. *Arthritis Rheum.* **2005**, *52*, 2625–2636. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Corrales, A.; González-Juanatey, C.; Peiró, M.E.; Blanco, R.; Llorca, J.; González-Gay, M.A. 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*, 722–727. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Touboul, P.-J.; Hennerici, M.G.; Meairs, S.; Adams, H.; Amarenco, P.; Bornstein, N.; Csiba, L.; Desvarieux, M.; Ebrahim, S.; Fatar, M.; 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. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Solomon, D.H.; Reed, G.W.; Kremer, J.M.; Curtis, J.R.; Farkouh, M.E.; Harrold, L.R.; Hochberg, M.C.; Tsao, P.; Greenberg, J.D. Disease activity in rheumatoid arthritis and the risk of cardiovascular events. *Arthritis Rheumatol.* **2015**, *67*, 1449–1455. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Solomon, D.H.; Kremer, J.; Curtis, J.R.; Hochberg, M.C.; Reed, G.; Tsao, P.; Farkouh, M.E.; Setoguchi, S.; Greenberg, J.D. Explaining the cardiovascular risk associated with rheumatoid arthritis: Traditional risk factors versus markers of rheumatoid arthritis severity. *Ann. Rheum. Dis.* **2010**, *69*, 1920–1925. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. Arts, E.E.A.; Fransen, J.; Broeder, A.A.D.; Poppa, C.D.; Van Riel, P.L.C.M. The effect of disease duration and disease activity on the risk of cardiovascular disease in rheumatoid arthritis patients. *Ann. Rheum. Dis.* **2015**, *74*, 998–1003. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

4.3 ARTÍCULO TERCERO:

Corrales A, **Vegas-Revenge N**, Atienza-Mateo B, Corrales-Selaya C, Prieto-Peña D, Rueda-Gotor J, Portilla V, Blanco R, Castañeda S, Ferraz-Amaro I, Llorca J, González-Gay M.A. *Combined use of QRISK3 and SCORE as predictors of carotid plaques in patients with rheumatoid arthritis*. Rheumatology (Oxford). 2021 Jun 18;60(6):2801-2807.

4.3.1 Objetivo

Previamente se ha propuesto el uso de una combinación de índices de evaluación de RCV y métodos no invasivos que son marcadores subrogados de mortalidad, para identificar a pacientes con AR que pueden beneficiarse de una terapia más intensiva para conseguir una reducción de la enfermedad CV (129,130). Sin embargo, mientras que los algoritmos de riesgo se pueden realizar de forma rutinaria, la evaluación ecográfica de la carótida no está accesible de forma generalizada.

El objetivo de este estudio es investigar si la aplicación combinada de QRISK3 y mSCORE_{EULAR} permite identificar pacientes con AR con placas carótideas en una cohorte de pacientes con AR.

4.3.2 Material y Métodos Particulares

4.3.2.1 Pacientes

Para este artículo se realizó un estudio poblacional transversal de 990 pacientes consecutivos sin eventos CV previos (cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular o enfermedad arterial periférica), seleccionados de las consultas de Reumatología del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla en Santander (España) entre 2012 y 2019. Fueron excluidos del estudio 125 pacientes con DM y/o insuficiencia renal crónica por pertenecer a la categoría de RCV alto o muy alto. De estos 125 pacientes, 95 cumplían la definición de diabetes mellitus, 41 padecían insuficiencia renal crónica y 11 pacientes presentaban ambas enfermedades.

De manera retrospectiva se calcularon el mSCORE_{EULAR} para la AR basado en la actualización EULAR 2016 y el QRISK3 utilizando los datos de referencia obtenidos en el momento de la evaluación de US carotídea.

4.3.2.2 Estudio ultrasonografía carotídea basal y en evolución

Se realizó el estudio US carotídeo basal según lo detallado en Material y Métodos Generales.

Los pacientes con placas carotídeas deben ser incluidos en la categoría de RCV muy alto.

4.3.2.3 Análisis estadístico

Los resultados de QRISK3 se dicotomizaron utilizando el 10% como umbral. Según este planteamiento, los pacientes eran clasificados de bajo riesgo de enfermedad CV si el riesgo a 10 años era $<10\%$ y de alto riesgo si $\geq 10\%$ (87). Los resultados de mSCORE_{EULAR 2016} fueron dicotomizados utilizando el 5% como umbral (92). De esta forma, los pacientes estaban en la categoría de RCV bajo/moderado si mSCORE_{EULAR 2016} era $<5\%$. El resto de pacientes se incluían en las categorías de riesgo alto (si mSCORE_{EULAR 2016} era $\geq 5\%$ y $<10\%$) y riesgo muy alto (si mSCORE_{EULAR 2016} $\geq 10\%$) (92). Hay que tener en cuenta que estas dos herramientas presentan diferencias en el umbral para determinar el RCV y realizan una medición diferente del RCV. El QRISK3 mide el riesgo de un evento CV mayor (mortal y no mortal) en 10 años, mientras que mSCORE_{EULAR 2016} estima el riesgo de muerte por evento CV en 10 años.

Una vez catalogados a los pacientes según los resultados dicotomizados de mSCORE_{EULAR 2016} y QRISK3, estudiamos la capacidad de estos índices para detectar pacientes con placas carotídeas. En este sentido, los pacientes se clasificaron en cuatro categorías:

1. QRISK3 y mSCORE_{EULAR 2016} por debajo de sus respectivos umbrales.
2. QRISK3 <10% y mSCORE_{EULAR 2016} ≥5%.
3. QRISK3 ≥10% y mSCORE_{EULAR 2016} <5%.
4. Tanto QRISK3 como mSCORE_{EULAR 2016} ≥10% y ≥5%, respectivamente.

En cada grupo, se estimó la sensibilidad y odds ratio (OR) diagnóstico.

$$\text{OR diagnóstico} = \frac{\text{sensibilidad}/(1-\text{sensibilidad})}{\text{especificidad}/(1-\text{especificidad})}$$

Para explorar la relación entre la presencia de placa carotídea y QRISK3 y mSCORE_{EULAR 2016} como variables continuas (en lugar de dicotómicas) se elaboró un modelo logístico multivariante que también incluía QRISK3, mSCORE_{EULAR 2016} y una interacción entre ellos. Los resultados se presentaron como el OR para el aumento del 1% en cada escala. La probabilidad de tener placa carotídea según el valor de mSCORE_{EULAR 2016} y QRISK3 se estimó a partir de este modelo logístico y se mostraron como diagramas de contorno.

Las variables continuas se expresaron como media (DE) y las variables categóricas como porcentajes (%).

Todas las pruebas estadísticas se realizaron con el paquete Stata 16/SE (Stata Corp, College Station, Texas, USA).

El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité Ético del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, España (número de aprobación 17/2012). Se solicitó el consentimiento informado a todos los participantes en el estudio.

4.3.3 Resultados

Las principales características de los 865 pacientes con AR incluidos en este estudio se muestran en la Tabla 12. La mayoría de los pacientes de esta serie fueron mujeres 663 (77%). La edad y la duración media de enfermedad (DE) en el momento de la evaluación de la US carotídea fueron

57,3 ± 12,8 y 7,6 ± 8,5 años, respectivamente. El FR y/o APCC positivo se encontró en 541 (63%) pacientes. 180 (21%) pacientes presentaban manifestaciones extraarticulares. La media (DE) de los valores obtenidos por mSCORE_{EULAR 2016} fue 1,89 ± 2.30. La media (DE) del QRISK3 fue 14.07 ± 12.50.

Respecto a los resultados de US carotídeo, GIMc >0,90 mm fue observado en 69 (8%) pacientes. Se detectaron placas carotídeas en 466 (54%) pacientes, siendo bilaterales en 301. Además, 67 de los 69 pacientes con AR y GIMc >0,90 mm tenían placas carotídeas. Otras características de esta serie se muestran en la Tabla 12.

Tabla 12. Características principales de 865 pacientes con AR evaluados por US carotídea

Variable	Categoría	Número (%)	No Datos (%)
Sexo	Mujeres	663 (77)	0
FR	Positivo	481 (56)	0
APCC	Positivo	458 (53)	6 (0,7)
FR y/o APCC	Positivo	541 (63)	5 (0,6)
Manifestaciones extraarticulares	Si	180 (21)	2 (0,2)
Tabaquismo actual	Si	251 (29)	0
Hipertensión arterial	Si	301 (35)	0
Dislipemia	Si	414 (48)	0
Antecedentes familiares de ECV	Si	143 (17)	4 (0,5)
Enfermedad carotídea por GIMc ^a	>0,90 mm	69 (8)	0
Placas carotídeas	No	399 (46)	1 (0,1)
	Si	466 (54)	
	Unilateral	165 (19)	
	Bilateral	301 (35)	
Anormalidad grave de la US carotídea	GIMc >0,90 mm y/o Placas	468 (54)	0
Variables		Media (S.D.)	No Datos (%)
Edad en el momento de la US carotídea (años)		57,25 (12,81)	0
Duración de la enfermedad, años		7,57 (8,48)	0
Presión arterial sistólica, mm		129,94 (17,12)	0
Presión arterial diastólica, mm		78,01 (8,60)	0
Colesterol total, mg/dL		204,58 (36,02)	0
HDL colesterol, mg/dL		62,19 (17,27)	0
Relación colesterol total-HDL		3,48 (0,97)	0
Índice de masa corporal, kg/m ²		27,42 (5,5)	0
SCORE		1,27 (1,53)	0
mSCORE _{EULAR 2010}		1,47 (1,89)	0
mSCORE _{EULAR 2016}		1,89 (2,30)	0
QRISK3 ^b		14,07 (12,50)	0
GIMc, mm		0,684 (0,14)	0

^a67 de los 69 pacientes con AR y GIMc >0,90 mm también tenían placas carotídeas.

^bEn todos los casos, se evaluaron y utilizaron variables como la fibrilación auricular, enfermedad mental y medicación antipsicótica y, en particular, el uso de esteroides, para determinar los resultados de QRISK3.

4.3.3.1 Sensibilidad de QRISK3 y mSCORE_{EULAR 2016} para detectar placa carotídea

La Tabla 13 muestra el efecto dicotomizado de QRISK3 y el mSCORE_{EULAR 2016} para identificar la presencia o no de placa carotídea en 864 pacientes (un paciente fue excluido porque no se disponía de información sobre la presencia de placa carotídea).

Basado en el umbral de alto RCV para QRISK3 y mSCORE_{EULAR 2016}, se establecieron cuatro categorías.

- Si el QRISK3 era <10% la sensibilidad para identificar la presencia de placas carotídeas era baja. Esta categoría se consideró como grupo de referencia.
- En los pacientes con QRISK3 $\geq 10\%$ y mSCORE_{EULAR 2016} <5% la sensibilidad para detectar placas carotídeas era de 73,2% (IC del 95%: 68,4, 77,6), con un OR diagnóstico de 5,79 (IC del 95%: 4,14; 8,10), respecto al grupo de referencia.
- Cabe destacar que si ambos algoritmos estaban por encima de sus respectivos umbrales de RCV (QRISK3 $\geq 10\%$ y mSCORE_{EULAR 2016} $\geq 5\%$), la sensibilidad aumentaba hasta un 83,3% (IC del 95%: 72,1, 91,4) y el diagnóstico OR hasta 10,6 (IC del 95%: 5,13, 22,0).

Tabla 13. Sensibilidad de QRISK3 y mSCORE_{EULAR 2016} para detectar placas carotídeas

QRISK3 (%)	mSCORE _{EULAR 2016} (%)	Pacientes (n)	Pacientes con placa carotídea (n)	Sensibilidad (IC 95%)	Odds Ratio diagnóstico (IC 95%)
<10	<5	422	135	32,0 (27,6 - 36,7)	1 (referencia)
<10	≥ 5	0	-	-	-
≥ 10	<5	376	275	73,2 (68,4 - 77,6)	5,79 (4,14 - 8,10)
≥ 10	≥ 5	66	55	83,3 (72,1 - 91,4)	10,6 (5,13 - 22,0)

4.3.3.2 Relación entre el QRISK3 y mSCORE_{EULAR 2016} y la presencia de placa carotídea

En un paso más, analizamos la relación entre el QRISK3, el mSCORE_{EULAR 2016} y la presencia de placa carotídea. Para este fin, calculamos el OR usando el QRISK3 y el mSCORE_{EULAR 2016} como variables continuas (Tabla 14).

De acuerdo con esto último, el valor del OR obtenido es el valor por el que se multiplica el riesgo de tener una placa carotídea por cada incremento del 1% del QRISK3 o del mSCORE_{EULAR 2016}. En relación con esto, cuando ambos algoritmos de riesgo se utilizaron como variables continuas, QRISK3 y mSCORE_{EULAR 2016}, se encontró una asociación positiva con la presencia de placa carotídea. Por cada aumento de 1% de QRISK3 o mSCORE_{EULAR 2016}, la probabilidad de tener placas carotídeas se multiplica por 1.14 y 1.22, respectivamente.

Sin embargo, el efecto de ambos algoritmos no se multiplicaba entre sí, sino que hubo una interacción submultiplicativa que muestra que por cada aumento del 1% en QRISK3 y mSCORE_{EULAR 2016} en el mismo paciente, las probabilidades de placa se multiplican por 0.992.

Para aclarar mejor el modelo que se muestra en la Tabla 14, comparamos dos pacientes, A y B. El paciente A tiene un QRISK3 del 5% y mSCORE_{EULAR 2016} del 3%. Mientras que, el paciente B tiene un QRISK3 del 10% y mSCORE_{EULAR 2016} del 5%. ¿Cuál es el OR del paciente B comparándolo con el paciente A? Teniendo en cuenta los porcentajes y los valores de OR mencionados anteriormente en la tabla 14: $OR_{B/A} = 1,140^{10-5} \times 1,219^{5-3} \times 0,992^{(10-5) \cdot (5-3)} = 2,640$, que es un riesgo elevado de tener placa carotídea en el paciente B respecto al paciente A.

Si no se tuviera en cuenta la interacción, el riesgo sería incluso algo más elevado: $OR_{B/A} = 1,140^{10-5} \times 1,219^{5-3} = 2,861$. Por lo tanto, el

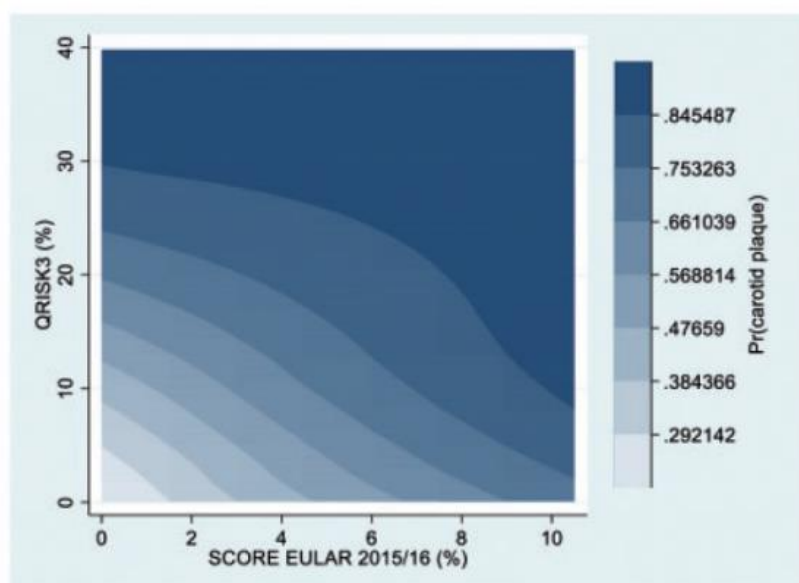
concepto de interacción modera la importancia del QRISK3 y $mSCORE_{EULAR\ 2016}$, pero no las inhibe.

La Figura 5 muestra la gráfica de los resultados de este modelo.

Tabla 14. Relación entre QRISK3, $mSCORE_{EULAR\ 2016}$ y presencia de placa

Algoritmo	Odds ratio (IC del 95%)	P
QRISK3	1,140 (1,109-1,172)	<0,001
$mSCORE_{EULAR\ 2016}$	1,219 (1,016-1,463)	0,03
Interacción QRISK3- $mSCORE_{EULAR\ 2016}$	0,992 (0,987-0,997)	0,02

Figura 5. Gráfico de contorno que muestra la relación entre la presencia de placa carotídea y QRISK3 y $mSCORE_{EULAR\ 2016}$



La intensidad del color indica la probabilidad de que un paciente tenga una placa carotídea. Cuando el valor de QRISK3 no es alto, el $mSCORE_{EULAR\ 2016}$ influye en el riesgo de presencia de placa (esta es la razón por la que las líneas descienden). Sin embargo, cuando el QRISK3 es alto, el $mSCORE_{EULAR\ 2016}$ no tiene ninguna influencia.

4.3.4 Discusión

La estratificación del RCV es un tema de gran preocupación en pacientes con AR, debido al mayor riesgo de enfermedad CV observado (37). Dado que los algoritmos de RCV clásicos aprobados para la población general a menudo subestiman el RCV real de los pacientes con AR, cada vez hay un

mayor consenso sobre el uso de marcadores subrogados no invasivos para identificar a los pacientes con AR que presentan un RCV alto (39). En este sentido, nuestro grupo ha observado que la presencia de placas carotídeas predice el desarrollo de eventos CV en pacientes con AR en un seguimiento prospectivo durante 5 años (153). Sin embargo, la evaluación de la carótida mediante US no está generalizada en todas las consultas ambulatorias de reumatología. En estos casos, los médicos tienen que confiar en algoritmos de RCV clásicos adaptados para pacientes con enfermedades inflamatorias.

Los algoritmos de RCV clásicos para la población general, como el SCORE o la escala de Framingham, se recomiendan universalmente como herramientas para el manejo del RCV. Sin embargo, los factores de RCV clásicos utilizados en el mSCORE_{EULAR 2016} no reflejan el riesgo real de enfermedad CV en los pacientes con AR (102,131). Lo mismo sucede con otros algoritmos de RCV como la escala de Framingham. En este caso, se ha calculado que el RCV en los pacientes con AR es superior a lo que predice la escala de Framingham, concretamente el 50 y 65% superior, en hombres y en mujeres respectivamente, (88) Si se aplica la escala de riesgo de Reynolds (que incluye nivel de PCR de alta sensibilidad y antecedentes familiares de enfermedad CV prematura) las conclusiones son esencialmente las mismas (88).

A pesar de que varios grupos de trabajo se han esforzado en elaborar nuevos modelos de algoritmos de RCV para pacientes con AR, parece que el uso individual de una herramienta de RCV generalmente infraestima el riesgo de estas personas (156–158).

El algoritmo QRISK3 no ha sido evaluado en pacientes españoles con AR. Sin embargo, en un estudio reciente hemos observado que QRISK3 presenta mayor sensibilidad que el mSCORE_{EULAR 2016} para identificar a pacientes con AR y RCV alto o muy alto (153).

En el presente estudio, en una gran serie de pacientes con AR de un solo centro, diagnosticados y seguidos de manera uniforme, observamos que la evaluación combinada de QRISK3 y mSCORE_{EULAR 2016} presenta una alta sensibilidad para detectar la presencia de placas carotídeas.

El hecho de poder predecir el riesgo de enfermedad CV en pacientes con AR es una tarea importante para los reumatólogos. Nuestro grupo ha publicado que la detección de placas carotídeas mediante US predice la posibilidad de desarrollar eventos CV en pacientes con AR en un seguimiento prospectivo a 5 años (153). Sin embargo, la evaluación carotídea mediante US no está ampliamente generalizada en las consultas ambulatorias de reumatología.

En este trabajo se demuestra que el uso combinado de QRISK3 y mSCORE_{EULAR 2016} puede proporcionar información útil, casi similar a la que aporta la evaluación carotídea por US.

Por lo tanto, cuando los marcadores subrogados no invasivos como la US no están disponibles, proponemos el uso combinado de ambos algoritmos de RCV en pacientes con AR para identificar a individuos con RCV alto. Asimismo, aunque en pacientes con QRISK3>10% debe considerarse el cambio de estilo de vida y el tratamiento farmacológico, un QRISK3>10% por sí solo no identifica la presencia de placa carotídea en todos los casos.

Nuestro estudio tiene limitaciones, por ejemplo, el hecho de que sea un estudio monocéntrico lo hace menos generalizable. Sin embargo, la inclusión de pacientes se realizó de una manera consecutiva y homogénea. Además, todas las imágenes carotídeas mediante US fueron obtenidas por un mismo reumatólogo dedicado y experimentado en dicha técnica. El hecho de haber utilizado los Criterios de clasificación del ACR de 1987, podría cuestionar si estos pacientes presentan una enfermedad inflamatoria más grave y que los resultados no fueran generalizables a los pacientes que sólo cumplen los criterios de 2010, pero todos los pacientes incluidos en nuestro estudio también cumplen los Criterios ACR/EULAR de 2010 para la AR.

Otra posible limitación del estudio es que la presencia de placa carotídea no es equivalente a la presencia de eventos CV, y que los algoritmos de QRISK3 y SCORE no fueron diseñados para predecir la presencia de placas sino más bien para predecir eventos CV o mortalidad CV. Sin embargo, está bien definido que la presencia de placas carotídeas se asocia con futuros eventos CV en AR (153).

Por esta razón, entendemos que nuestro enfoque es válido en términos de considerar el valor predictivo de estos índices de RCV con respecto a la posibilidad de desarrollar eventos CV en AR. Por lo tanto, proponemos el uso combinado de ambos algoritmos de RCV en pacientes con AR para identificar individuos con alto RCV cuando los marcadores subrogados no invasivos no están disponibles.

4.3.5 Separata de Artículo 3º

Original article

Combined use of QRISK3 and SCORE as predictors of carotid plaques in patients with rheumatoid arthritis

Alfonso Corrales^{1,*}, Nuria Vegas-Revenga^{1,*}, Belén Atienza-Mateo¹, Cristina Corrales-Selaya¹, Diana Prieto-Peña¹, Javier Rueda-Gotor¹, Virginia Portilla¹, Ricardo Blanco ¹, Santos Castañeda^{2,3}, Iván Ferraz-Amaro ⁴, Javier Llorca^{5,6} and Miguel A. González-Gay^{1,7,8,9}

Abstract

Objective. Because carotid plaques predict the development of cardiovascular events in RA, we aimed to assess if the combined use of the systematic coronary risk evaluation (SCORE) and the QRISK3 algorithms allows for the identification of RA patients with carotid plaques in a defined population-based RA inception cohort.

Methods. A set of consecutive RA patients without a history of diabetes, chronic kidney disease or cardiovascular events were studied by carotid US between 2012 and 2019. Modified SCORE (mSCORE) for RA based on the 2015/2016 updated EULAR recommendations and QRISK3 algorithms were retrospectively tested using baseline data obtained at the time of the carotid US assessment.

Results. A total of 466 (54%) of 865 patients had carotid plaques. Using dichotomized QRISK3 and EULAR mSCORE, 73.2% (95% CI: 68.4.8, 77.6) of patients with QRISK $\geq 10\%$ and EULAR mSCORE $< 5\%$ had plaque. In this group, the diagnostic odds ratio was 5.79 (95% CI: 4.14, 8.10). However, if both algorithms were above their thresholds of high cardiovascular risk (QRISK $\geq 10\%$ and EULAR mSCORE $\geq 5\%$), the sensitivity increased up to 83.3% (95% CI: 72.1, 91.4) and the diagnostic odds ratio up to 10.6 (95% CI: 5.13, 22.0). When the risk charts scales were used as continuous variables, both QRISK3 and EULAR mSCORE were found positively associated with plaque. For each 1% QRISK3 or EULAR mSCORE increase, the probability of having plaques multiplied by 1.14 and 1.22, respectively. However, the effects of both algorithms did not multiply by each other.

Conclusions. The combined use of QRISK3 and EULAR mSCORE allows for the identification of most RA patients at high risk of carotid plaques.

Key words: RA, cardiovascular disease, carotid plaques, QRISK3, SCORE

Rheumatology key messages

- QRISK3 and EULAR mSCORE combined use allows for the identification of most RA patients with carotid plaque.
- High sensitivity to identify plaque if QRISK3 and EULAR mSCORE are above their respective high-CV risk thresholds.
- When QRISK3 is high, the EULAR mSCORE adds little to the risk of having carotid plaque.

¹Division of Rheumatology, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, ²Division of Rheumatology, Hospital Universitario de la Princesa, IIS-IP, ³Cátedra UAM-Roche, EPID-Future, Universidad Autónoma de Madrid (UAM), Madrid, ⁴Division of Rheumatology, Hospital Universitario de Canarias, Tenerife, ⁵Department of Epidemiology and Computational Biology, University of Cantabria, IDIVAL, Santander, ⁶CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP)⁷Epidemiology, Genetics and Atherosclerosis Research Group on Systemic Inflammatory Diseases, IDIVAL, ⁸Department of Medicine and Psychiatry, University of Cantabria, Santander and ⁹Cardiovascular

Pathophysiology and Genomics Research Unit, University of the Witwatersrand, Johannesburg, South Africa

Submitted 21 June 2020; accepted 26 September 2020

Correspondence to: Miguel A. González-Gay, Rheumatology Division, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IDIVAL, Avenida de Valdecilla, s/n, Santander 39008, Spain. E-mail: miguelaggay@hotmail.com

*A.C. and N.V.-R. contributed equally to this study.

Introduction

Patients with RA exhibit increased risk of cardiovascular (CV) disease due to accelerated atherosclerosis [1, 2]. This is the result of the compound effect of classic CV risk factors, chronic inflammation, and a genetic component [3–5].

A matter of great concern is the search for surrogate markers that can identify RA patients at high risk for CV disease. Risk chart algorithms useful for the general population often underestimate the actual CV risk of the patients with RA. In contrast, non-invasive surrogate markers of CV disease, such as the carotid US [6] or the Coronary Artery Calcification Score [7], were found to be useful to detect subclinical atherosclerosis in patients with RA included in the category of moderate CV risk when the systematic coronary risk evaluation (SCORE) algorithm and the modified (m)SCORE according to the 2010 EULAR recommendations were applied [8–10]. In this context, we have recently reported that carotid plaques are good predictors of CV events and death in the follow-up of 327 patients with RA [11]. We also observed that the predictable capacity of the QRISK3 [12] was higher than that of the updated 2015/2016 EULAR mSCORE [11, 13].

The QRISK3 algorithm calculates a person's risk of developing a fatal or non-fatal heart attack or stroke in the next 10 years [12]. This algorithm was developed by doctors and academics working for the UK National Health Service. It was based on data routinely collected from thousands of general practitioners across the UK [12]. QRISK3 includes multiple factors such as diabetes mellitus, chronic kidney disease and ethnicity. Interestingly, it also incorporates RA among the variables to be considered [12].

The European SCORE aims to determine the risk of having a fatal CV event in a 10-year period. It does not include chronic kidney disease because patients with chronic kidney disease are included within the categories of high-very high CV disease. It is also the case for patients with diabetes mellitus. The SCORE does not include specifically the category of RA and, for this reason, the EULAR established the mSCORE that included a 1.5 multiplying factor to compensate for the excess of CV mortality associated with this chronic inflammatory disease when compared with the general population [10, 13].

We have previously proposed the use of the combination of risk charts and non-invasive surrogate markers to identify those patients with RA who may benefit from intensive therapy to achieve reduction of CV disease [14, 15]. However, while risk chart algorithms can be routinely performed, carotid US assessment, requiring an automated software to increase reproducibility, is not widely accessible. Therefore, in the present study we aimed to investigate if the combined application of the QRISK3 and mSCORE allows us to identify RA patients with carotid plaques in a defined population-based RA inception cohort.

Patients and methods

Patients

A set of 990 consecutive RA Spanish patients without history of CV events (ischemic heart disease, cerebrovascular accident, peripheral arterial disease or heart failure) were studied by carotid US at the Rheumatology Division of Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (Santander, Spain) between 2012 and 2019. All met the American College of Rheumatology 1987 classification criteria for RA and also the 2010 RA classification criteria [16, 17].

Because patients with diabetes mellitus or chronic kidney disease are included within the category of high-very high CV risk according to the SCORE, 125 of them were excluded from the assessment because 95 fulfilled definitions for diabetes mellitus, 41 had chronic kidney disease and 11 had both diseases. The mSCORE for RA based on the 2015/2016 updated EULAR recommendations and the QRISK3 algorithms were retrospectively tested using baseline data obtained at the time of the carotid US assessment.

Carotid US examination

Carotid US examination included the measurement of the carotid intima-media wall thickness (cIMT) in the common carotid artery and the detection of focal plaques in the extracranial carotid tree. A commercially available scanner, Mylab 70, Esaote (Genoa, Italy) equipped with 7–12 MHz linear transducer and the automated software guided technique radiofrequency Quality Intima Media Thickness in real-time (QIMT, Esaote, Maastricht, The Netherlands) was used [6, 7]. The cIMT was determined as the average of three measurements in each common carotid artery. The final cIMT was the largest average cIMT (left or right). In all cases, a single rheumatologist (A.C.) who was blinded to clinical information performed the studies. He is an expert in musculoskeletal US and has wide experience in measuring cIMT in RA patients. The reproducibility of the cIMT measurements was evaluated in 20 patients within 1 week of the first US examination. The correlation coefficient for cIMT was 0.97.

The presence of focal carotid plaques was detected by high resolution B-mode US scanner, with 10 MHz linear array transducer in a longitudinal view. Plaque criteria in the accessible extracranial carotid tree (common carotid artery, bulb and internal carotid artery) were focal protrusion in the lumen at least cIMT >1.5 mm, protrusion at least 50% greater than the surrounding cIMT or arterial lumen encroaching >0.5 mm, according to Mannheim consensus criteria [18].

CV risk algorithms

As reported elsewhere, the SCORE system estimates the 10-year risk of a first fatal atherosclerotic event, whether heart attack, stroke, or other occlusive arterial disease, including sudden cardiac death [6]. SCORE

chart assessment is based on the following risk factors: age, gender, systolic blood pressure, total cholesterol and smoking status. Although SCORE was developed for use in patients younger than 65 years of age, we applied it to patients older than that age using the equations of Conroy *et al.* [8] Appendix A. Using clinical data obtained at the time of carotid US, we retrospectively applied the most recent EULAR mSCORE based on the 2015/2016 updated EULAR recommendations (2015/2016 EULAR mSCORE) [13]. SCORE establishes four categories of risk: low (0%), moderate (1–<5%), high (≥ 5 –<10%) and very high (≥ 10 %). Patients with carotid plaques would be included in the category of very high CV risk.

For the purpose of the present study, patients were stratified according to the mSCORE in only two categories: low and moderate CV risk if values ranged between 0% to <5%; and high and very high CV if results were ≥ 5 %.

The QRISK3 algorithm calculates a person's risk of developing a heart attack or stroke over the next 10 years. It represents the average risk of people with the same risk factors as those entered for that person [12]. It defines a cut-off point of 10%, after which (≥ 10 %) the CV risk is high-very high, and below that level being low-moderate CV risk. This is a very practical approach to making treatment decisions.

As previously discussed, covariates were assessed using data obtained at the time the carotid US assessment. Then, they were retrospectively assessed to determine QRISK3 and the 2015/2016 EULAR mSCORE.

Statistical analysis

QRISK3 was dichotomized using 10% as a threshold. In this regard, patients were classified as being at high risk of CV disease if their 10-year risk was 10% or greater [12]. 2015/2016 EULAR mSCORE was dichotomized using 5% as a threshold [13]. Following this procedure, patients were in the categories of low-to-moderate CV risk if the 2015/2016 EULAR mSCORE was <5%. The remaining patients were included in the categories of high (mSCORE ≥ 5 % and <10%) and very high CV risk (mSCORE ≥ 10 %) [13]. These thresholds differ from each other as QRISK3 is intended to measure the risk of major CV event in 10 years while EULAR mSCORE is intended to measure the risk of CV death in 10 years. Then, we studied the joined ability of dichotomized QRISK3 and 2015/2016 EULAR mSCORE to detect patients with carotid plaques. In this regard, patients were classified into four strata: (i) QRISK3 and EULAR mSCORE under their respective thresholds; (ii) QRISK3 under its threshold and EULAR mSCORE ≥ 5 %; (iii) QRISK3 ≥ 10 % and EULAR mSCORE under 5%; and (iv) both QRISK3 and EULAR mSCORE ≥ 10 % and ≥ 5 %, respectively. In each stratum, we estimated sensitivity and diagnostic odds ratio (OR) $\text{diagnostic OR} = \frac{\text{sensitivity}/(1-\text{sensitivity})}{(1-\text{specificity})/\text{specificity}}$.

Furthermore, to explore the relationships between carotid plaque and QRISK3 and 2015/2016 EULAR

mSCORE as continuous variables—rather than dichotomic—we built a multivariate logistic model also including QRISK3, 2015/2016 EULAR mSCORE and an interaction term between them. Results were presented as OR per 1% increase in each scale. Probabilities of having carotid plaque according to QRISK3 and 2015/2016 EULAR mSCORE values were estimated from this logistic model and were displayed as contour plots.

Continuous variables were expressed as mean (s.d.) and categorical variables as percentages (%). All statistical tests were performed with the package Stata 16/SE (Stata Corp, College Station, Tx, USA).

The Ethical Committee of Cantabria (Spain) approved the prospective study (reference: 17/2012). Informed consent was requested to all the patients who participated in the study.

Results

The main features of the 865 RA patients with RA included in this study are shown in Table 1. Most patients from this series were women 663 (77%). The age and disease duration mean (s.d.) at the time of the carotid US assessment were 57.3 ± 12.8 and 7.6 ± 8.5 years, respectively. Rheumatoid factor and/or anti-CCP positivity was found in 541 (63%) patients. One hundred and eighty (21%) had extra-articular manifestations. The mean (s.d.) 2015/2016 EULAR mSCORE was 1.89 ± 2.30 . The mean (s.d.) QRISK3 was 14.07 ± 12.50 .

Regarding carotid US results, cIMT >0.90 mm was observed in 69 (8%) patients. Carotid plaques were disclosed in 466 (54%) patients, being bilateral in 301 of them. Also, 67 of the 69 RA patients with carotid IMT >0.90 mm had carotid plaques. Other characteristics of this series are shown in Table 1.

Sensitivity of QRISK3 and 2015/2016 EULAR mSCORE to detect carotid plaque

Table 2 shows the dichotomized effect of QRISK3 and the EULAR mSCORE to identify the presence of carotid plaques in 864 patients (one patient was excluded because information on cIMT was not available). Based on the threshold of high CV risk for QRISK3 and EULAR mSCORE, four categories were established. Whereas sensitivity to identify the presence of carotid plaques was low if the QRISK3 was <10%, 73.2% (95% CI: 68.4, 77.6) of patients with QRISK3 ≥ 10 % and EULAR mSCORE <5% had plaque. In this group, the diagnostic OR was 5.79 (95% CI: 4.14, 8.10). Of note, if both algorithms were above their respective thresholds of high CV risk (QRISK3 ≥ 10 % and EULAR mSCORE ≥ 5 %), the sensitivity increased up to 83.3% (95% CI: 72.1, 91.4) and the diagnostic OR up to 10.6 (95% CI: 5.13, 22.0).

Relationship between QRISK3 and 2015/2016 EULAR mSCORE and presence of plaque

In a further step, we analysed the relationship between the QRISK3 and 2015/2016 EULAR mSCORE and the

TABLE 1 Main features of a series of 865 patients with RA assessed by carotid ultrasonography

Variable	Category	Number (%)	Missing (%)
Sex	Women	663 (77)	0
RF	Positive	481 (56)	0
Anti-CCP	Positive	458 (53)	6 (0.7)
RF and/or anti-CCP	Positive	541 (63)	5 (0.6)
Presence of extra-articular manifestations	Yes	180 (21)	2 (0.2)
Current smoking	Yes	251 (29)	0
Hypertension	Yes	301 (35)	0
Dyslipidaemia	Yes	414 (48)	0
Family history of CVD	Yes	143 (17)	4 (0.5)
Carotid IMT ^a disease	>0.90 mm	69 (8)	0
Carotid plaques	No	399 (46)	1 (0.1)
	Yes	466 (54)	
	Unilateral	165 (19)	
	Bilateral	301 (35)	
Severe abnormality of carotid US	IMT >0.90 mm and/or plaques	468 (54)	0

Variables	Mean (s.d.)	
Age at the time of the carotid ultrasonography, years	57.25 (12.81)	0
Disease duration, years	7.57 (8.48)	0
Systolic blood pressure, mm	129.94 (17.12)	0
Diastolic blood pressure, mm	78.01 (8.60)	0
Total cholesterol, mg/dl	204.58 (36.02)	0
HDL-cholesterol, mg/dl	62.19 (17.27)	0
Total cholesterol-HDL chol ratio	3.48 (0.97)	0
Body mass index, kg/m ²	27.42 (5.5)	0
SCORE	1.27 (1.53)	0
2010 EULAR mSCORE	1.47 (1.89)	0
2015/2016 EULAR mSCORE	1.89 (2.30)	0
QRISK3 ^b	14.07 (12.50)	0
Carotid IMT, mm	0.684 (0.14)	0

^a67 of the 69 RA patients with carotid IMT >0.90 mm also had carotid plaques. ^bIn all cases, variables, such as atrial fibrillation, mental illness, and antipsychotic and in particular steroid medication were assessed and used to determine QRISK3 results. Anti-CCP: anticyclic CCP; chol: cholesterol; HDL: high density lipoproteins; IMT: intima-media thickness; m: modified; QRISK3: cardiovascular disease risk calculator; SCORE: systematic coronary risk evaluation.

TABLE 2 Sensitivity of QRISK3 and 2015/2016 EULAR mSCORE to detect carotid plaque

QRISK3, %	2015/2016 EULAR mSCORE, %	Patients, n	Patients with carotid plaque	Sensitivity (95% CI)	Diagnostic odds ratio (95% CI)
<10	<5	422	135	32.0 (27.6, 36.7)	1 (reference)
<10	≥5	0	—	—	—
≥10	<5	376	275	73.2 (68.4, 77.6)	5.79 (4.14, 8.10)
≥10	≥5	66	55	83.3 (72.1, 91.4)	10.6 (5.13, 22.0)

mSCORE: modified systematic coronary risk evaluation; QRISK3: cardiovascular disease risk calculator.

presence of plaque. For this purpose, we calculated the OR using the QRISK3 and the EULAR mSCORE as continuous variables (Table 3).

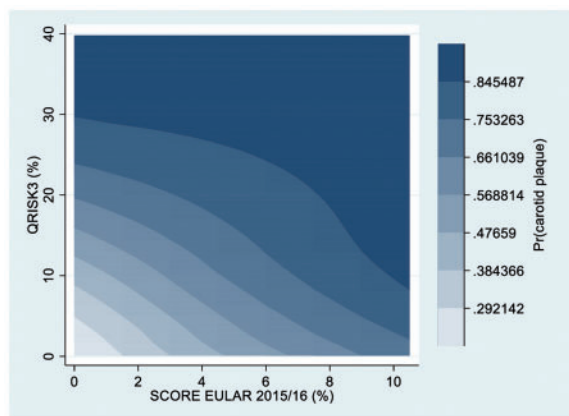
According to that, the OR obtained was the value by which the risk of having a plaque should be multiplied by every 1% of increase in QRISK3 or EULAR mSCORE. With respect to this, when the risk charts

scales were used as continuous variables, both QRISK3 and EULAR mSCORE were found positively associated with plaque. For each 1% QRISK3 or EULAR mSCORE increase, the probability of having plaques multiplied by 1.14 and 1.22, respectively. However, the effects of both algorithms did not multiply by each other, rather there was a sub-multiplicative interaction showing that

TABLE 3 Relationship between QRISK3 and 2015/2016 EULAR mSCORE and presence of plaque

Algorithm	Odds ratio (95% CI)	P
QRISK3	1.140 (1.109, 1.172)	<0.001
2015/2016 EULAR mSCORE	1.219 (1.016, 1.463)	0.03
Interaction QRISK3 – EULAR mSCORE	0.992 (0.987, 0.997)	0.002

mSCORE: modified systematic coronary risk evaluation; QRISK3: cardiovascular disease risk calculator.

Fig. 1 Contour plot showing the relationships between carotid plaque and QRISK3 and 2015/2016 EULAR mSCORE

The intensity of the colour indicates the probability that a patient has a carotid plaque. When QRISK3 value is not high, the EULAR mSCORE influences the risk of plaque (being the reason why the lines are going down). However, when QRISK3 is high, the EULAR mSCORE does not have any influence. mSCORE: modified systematic coronary risk evaluation; QRISK3: cardiovascular disease risk calculator.

for each 1% increase in QRISK3 and EULAR mSCORE in the same patient, the plaque odds multiplied by 0.992. To better clarify the model shown in Table 3, let us compare two patients, A and B. Patient A has QRISK3=5% and mSCORE=3%. Patient B has QRISK3=10% and mSCORE=5%. What is the OR of B compared with A? Using the percentages above and the ORs in Table 3: $OR_{B/A} = 1.140^{10-5} \times 1.219^{5-3} \times 0.992^{(10-5)(5-3)} = 2.640$, which is quite a higher risk of carotid plaque for patient B than for patient A. Had the interaction term not been included, the OR would have been a bit higher: $OR_{B/A} = 1.140^{10-5} \times 1.219^{5-3} = 2.861$. That is: the interaction term just moderates the importance of QRISK3 and mSCORE, but it does not cancel them.

Fig. 1 shows graphically the results of this model.

Discussion

CV risk stratification is an issue of major concern in patients with RA, due to the increased risk of CV disease observed in these patients [19]. Because risk charts approved for the general population often underestimate the actual CV risk of RA, there is a growing consensus on the use of non-invasive surrogate markers to identify RA patients at high CV risk [20]. In this regard, we have observed that the presence of carotid plaques predicts the development of CV events in RA patients prospectively followed up for 5 years [11]. However, carotid US assessment is not generalized in outpatient rheumatology clinics. In these cases, clinicians have to rely on CV risk algorithms adapted from those of the general population.

Risk factor assessment algorithms, including the SCORE and the Framingham risk equation, are recommended worldwide as part of the CV disease risk management in the general population. However, the use of traditional risk factors as included in the mSCORE does not reliably reflect the actual CV disease risk in patients with RA [6, 7]. It was also reported to be the case for the Framingham score. In this regard, the risk of CV events was found to be two-fold and 65% higher than the Framingham score predicts in women and men with RA, respectively [21]. Conclusions were essentially the same when the Reynolds risk score—which includes high-sensitivity C reactive protein level and a family history of premature CV disease—was applied [21].

Although collaborative groups have made efforts to create new CV risk models in patients with RA, the individual use of a risk chart algorithm appears to consistently underestimate the actual CV risk of patients with RA [22–24]. QRISK3 has not been routinely tested in Spanish RA patients. However, in a recent study we observed that it yielded higher sensitivity to identify high or very high CV risk RA patients than the 2015/2016 EULAR mSCORE [11]. In the present study we observed that the combined assessment of both QRISK3 and 2015/2016 EULAR mSCORE in a large series of RA patients uniformly diagnosed and followed up at a single center yields high sensitivity to identify the presence of plaques.

CV disease risk prediction in patients with RA is an important task for rheumatologists. Our group reported that the presence of carotid plaques predicts the development of CV events in RA patients prospectively followed-up for 5 years [11]. However, carotid US assessment is not widely generalized in outpatient rheumatology clinics. The present study demonstrates that the combined use of QRISK3 and mSCORE may provide useful information, almost similar to that reported by the carotid US assessment. Therefore, we proposed the combined use of both risk algorithms in RA to identify individuals at high CV risk when noninvasive surrogate markers are not available. In this regard, although lifestyle and pharmacotherapeutic CV disease intervention should be considered in patients with

QRISK >10%, it seems QRISK >10% alone does not identify in all cases the presence of carotid plaque.

Our study has limitations. In this sense, the monocentric design of the study makes it less generalizable. However, this design included consecutive homogeneously assessed patients. Also, a careful image analysis was performed by a dedicated and experienced rheumatologist. Although we used the 1987 American College of Rheumatology classification criteria for RA, so these patients could have a more serious disease that could have questioned whether the results would be generalizable to patients who met only the 2010 criteria, all the patients included in our study also met the 2010 criteria for RA. Another possible limitation of our study was that the presence of carotid plaque is not equivalent to CV events, and that QRISK3 and SCORE were not designed to predict plaques but rather CV events or CV mortality. However, it is well defined that the presence of carotid plaques is associated with future CV events in RA [11]. For this reason, we understand that our approach is valid in terms of studying the predictive value of these scores with respect to CV events. Therefore, we proposed the combined use of both risk algorithms in RA to identify individuals at high CV risk when noninvasive surrogate markers are not available.

Acknowledgements

Contributors: A.C. performed the US study, recruited patients for the study, contributed to the elaboration of the protocol of study, helped in the interpretation of data and in the elaboration of the manuscript. N.V.-R. contributed to the elaboration of the protocol of study, helped in the interpretation of data, performed the elaboration of the manuscript. B.A.-M. performed the case record review, helped in the interpretation of data and in the elaboration of the manuscript. C.C.-S. performed the case record review, helped in the interpretation of data and in the elaboration of the manuscript. D.-P.P. helped in the interpretation of data and in the elaboration of the manuscript. J.R.-G. recruited patients for the study, helped in the interpretation of data and in the elaboration of the manuscript. V.P. performed the prospective follow-up of the patients and helped in the interpretation of data and in the elaboration of the manuscript. R.B. recruited patients for the study and contributed to the elaboration of the manuscript. S.C. helped in the interpretation of data and in the elaboration of the manuscript. I.F.-A. helped in the interpretation of data and in the elaboration of the manuscript. J.L. contributed to the elaboration of the protocol of study, helped in the interpretation of data and the elaboration of the manuscript and performed the statistical analysis. M.A.G.-G. recruited patients for the study, contributed to the elaboration of the protocol of study, helped in the interpretation of data and was responsible of the final drafting and elaboration of the manuscript.

Funding: No specific funding was received from any bodies in the public, commercial or not-for-profit sectors to carry out the work described in this article.

Disclosure statement: A.C. had consultation fees/participation in company sponsored speaker's from AbbVie and Sanofi. S.C. had consultation fees/participation in company sponsored speaker's bureau from Lilly, MSD, Pfizer, Sanofi and SOBI. Furthermore, S.C. is assistant professor of cátedra UAM-Roche, UAM, Madrid, Spain. R.B. received grants/research supports from AbbVie, MSD and Roche, and had consultation fees/participation in company sponsored speaker's bureau from AbbVie, Pfizer, Roche, Bristol-Myers, Janssen and MSD. M.A.G.-G. received grants/research supports from AbbVie, MSD, Jansen and Roche, and had consultation fees/participation in company sponsored speaker's bureau from AbbVie, Pfizer, Roche, Celgene, MSD, Novartis, SOBI and Sanofi. The other authors have declared no conflicts of interest.

Data availability statement

Data are available upon reasonable request by any qualified researchers who engage in rigorous, independent scientific research, and will be provided following review and approval of a research proposal and Statistical Analysis Plan (SAP) and execution of a Data Sharing Agreement (DSA). All data relevant to the study are included in the article.

References

- England BR, Thiele GM, Anderson DR, Mikuls TR. Increased cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: mechanisms and implications. *BMJ* 2018;361:k1036.
- Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Vazquez-Rodriguez TR, Martin J, Llorca J. Endothelial dysfunction, carotid intima-media thickness, and accelerated atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2008;38:67–70.
- Crowson CS, Rollefstad S, Ikdale E *et al.* Impact of risk factors associated with cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2018; 77:48–54.
- López-Mejías R, Castañeda S, González-Juanatey C *et al.* Cardiovascular risk assessment in patients with rheumatoid arthritis: the relevance of clinical, genetic and serological markers. *Autoimmun Rev* 2016;15:1013–30.
- Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Lopez-Diaz MJ *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.
- Corrales A, González-Juanatey C, Peiró ME *et al.* 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.

- 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.
- 8 Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP *et al.* Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24:987–1003.
- 9 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). *Eur Heart J* 2012;33:1635–701.
- 10 Peters MJ, Symmons DP, McCarey D *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.
- 11 Corrales A, Vegas-Revenga N, Rueda-Gotor J *et al.* Carotid plaques as predictors of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. Results from a 5-year-prospective follow-up study. *Semin Arthritis Rheum* 2020; doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.03.011. [Article in press].
- 12 Hippisley-Cox J, Coupland C, Brindle P. Development and validation of QRISK3 risk prediction algorithms to estimate future risk of cardiovascular disease: prospective cohort study. *BMJ* 2017;357:j2099.
- 13 Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S *et al.* EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis* 2017;76:17–28.
- 14 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.
- 15 González-Gay MA, González-Juanatey C. Cardiovascular risk factor assessment: still an unmet need in chronic inflammatory diseases. *Heart* 2016;102:1937–9.
- 16 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.
- 17 Aletaha D, Neogi T, Silman AJ *et al.* Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2010;62:2569–81.
- 18 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.
- 19 Dessein PH, Semb AG. Could cardiovascular disease risk stratification and management in rheumatoid arthritis be enhanced? *Ann Rheum Dis* 2013;72:1743–6.
- 20 Kerekes G, Soltész P, Nurmohamed MT *et al.* Validated methods for assessment of subclinical atherosclerosis in rheumatology. *Nat Rev Rheumatol* 2012;8:224–34.
- 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.
- 22 Solomon DH, Greenberg J, Curtis JR *et al.* Derivation and internal validation of an expanded cardiovascular risk prediction score for rheumatoid arthritis: a Consortium of Rheumatology Researchers of North America Registry Study. *Arthritis Rheumatol* 2015;67:1995–2003.
- 23 Crowson CS, Rollefstad S, Kitaz GD *et al.* A Trans-Atlantic Cardiovascular Risk Consortium for Rheumatoid Arthritis (ATACC-RA) Challenges of developing a cardiovascular risk calculator for patients with rheumatoid arthritis. *PLoS One* 2017;12:e0174656.
- 24 Crowson CS, Gabriel SE, Semb AG, *et al.* Rheumatoid arthritis-specific cardiovascular risk scores are not superior to general risk scores: a validation analysis of patients from seven countries. *Rheumatology* 2017;56:1102–10.

4.4 ARTÍCULO CUARTO:

Corrales A, **Vegas-Revenge N**, Rueda-Gotor J, Portilla V, Atienza-Mateo B, Blanco R, Castañeda S, Ferraz-Amaro I, Llorca J, González-Gay M.A. *Carotid plaques as predictors of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. Results from a 5-year-prospective follow-up study*. Semin Arthritis Rheum. 2020 Dec;50(6):1333-1338

4.4.1 Objetivo

El propósito del presente estudio fue investigar si el SCORE (un algoritmo ampliamente utilizado en la población europea para determinar el riesgo de un evento CV mortal en 10 años) modificado de acuerdo con las recomendaciones de EULAR, el QRISK3 (un algoritmo de puntuación desarrollado en Inglaterra por Hippisley-Cox et al (87), para detectar el riesgo a 10 años de padecer un evento CV mortal o no mortal), y la US carotídea son predictores útiles de eventos CV y muerte en una cohorte definida de inicio de AR seguida prospectivamente.

4.4.2. Material y Métodos Particulares

4.4.2.1 Pacientes

Las características basales de esta serie de 327 pacientes fueron publicadas previamente (131). Brevemente, un grupo de 370 pacientes españoles consecutivos con AR, sin historia de eventos CV (cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular, enfermedad arterial periférica o insuficiencia cardíaca) fueron reclutados en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (Santander, España) durante un periodo de 1 año (2012-2013) (131). 43 de ellos fueron excluidos del estudio de seguimiento prospectivo porque 31 cumplían criterios para el diagnóstico de diabetes tipo 2 y 12 presentaban enfermedad renal crónica. Así, 327 pacientes fueron seguidos para determinar el desarrollo de eventos CV o muerte. Todos cumplían los criterios de clasificación del American College of

Rheumatology para AR de 1987 y también cumplían los criterios de clasificación para AR de 2010 (4,19).

4.4.2.2 Estudio de ultrasonografía carotídea

Se realizó el estudio US carotídeo según lo detallado en Material y Métodos Generales.

4.4.2.3 Algoritmos de riesgo cardiovascular, seguimiento prospectivo y análisis de supervivencia

El algoritmo SCORE estima el riesgo a 10 años de sufrir un primer evento aterosclerótico mortal, ya sea un ataque cardíaco, un accidente cerebrovascular u otra enfermedad arterial oclusiva, incluida la muerte cardíaca súbita (131). Los pacientes del estudio se sometieron a una evaluación de US carotídea. En ese momento, el RCV se calculó mediante una evaluación sistemática de SCORE y mSCORE_{EULAR 2010} para la AR (90,98,159).

Los pacientes fueron seguidos prospectivamente desde el momento de la evaluación de la US carotídea y SCORE hasta la muerte del paciente o al menos 5 años después. Utilizando los datos de referencia, también aplicamos retrospectivamente el mSCORE_{EULAR} más reciente basado en las recomendaciones EULAR actualizadas de 2016 (mSCORE_{EULAR 2016}) (92).

El algoritmo QRISK3 calcula el riesgo de una persona de desarrollar un infarto agudo de miocardio o un ictus en los próximos 10 años. Representa el riesgo medio de evento CV de las personas con los mismos factores de riesgo que la persona en estudio (87). Este algoritmo de RCV fue desarrollado por médicos y académicos que trabajan en el Servicio Nacional de Salud del Reino Unido. Se basó en datos recopilados rutinariamente por muchos médicos generales en todo el Reino Unido (87). Sin embargo, no ha sido validado en la población española. Como ocurrió para el mSCORE_{EULAR 2016}, el algoritmo QRISK3 se calculó retrospectivamente utilizando los datos del estudio basal.

En este trabajo estudiamos si las siguientes variables basales son predictoras de eventos CV y muerte en estos pacientes: sexo, edad, duración de la enfermedad y los hallazgos de la US carotídea. Se calculó el SCORE, el mSCORE según las recomendaciones EULAR 2010 y 2016 y el algoritmo de predicción de RCV QRISK3. Además, nuestro objetivo al plantear el estudio era determinar la capacidad predictiva del GIMc y la presencia de placas carotideas al comienzo del estudio.

Para este fin realizamos tres análisis de supervivencia:

- Situación 1: Evaluamos la muerte por cualquier causa. El período de seguimiento fue el tiempo entre la evaluación del RCV y US carotídea basales y la fecha de muerte o del último contacto con el Servicio de Reumatología registrado en la historia clínica del HUMV. Los pacientes vivos se consideraron nulos.
- Situación 2: Definimos un evento combinado como cualquier evento CV mayor o muerte por cualquier causa. El período de seguimiento fue el tiempo entre la evaluación basal hace 5 años (evaluación del RCV y estudio de US carotídea) y el evento de muerte o evento CV mayor. Los pacientes vivos y sin evento CV antes de su último contacto con el Servicio de Reumatología registrado en la historia clínica del HUMV fueron censurados.
- Situación 3: Definimos un evento CV como cualquier evento CV importante. El período de seguimiento fue el tiempo entre la evaluación basal hace 5 años (evaluación del RCV y estudio de US carotídea) hasta la aparición de muerte o evento CV mayor. Pacientes sin ningún evento CV importante y vivos en su último contacto con el Servicio de Reumatología registrado en la historia clínica de HUMV fueron censurados en esa fecha. Los pacientes que murieron por otras causas no relacionadas con eventos CV y que a lo largo de su vida no tuvieron eventos importantes se censuraron en su fecha de muerte.

4.4.2.3 Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó mediante el Modelo de Regresión de Cox, utilizando parámetros de RCV como regresores (SCORE, mSCORE_{EULAR 2010}, mSCORE_{EULAR 2016}, QRISK3, placas carotídeas, GIMc como variable continua y GIMc dicotomizado en 0,9 mm). Todos los modelos se ajustaron por edad, género y duración de la enfermedad en el momento del estudio de US carotídea. Los resultados se presentaron como cociente de riesgo (Hazard ratio: HR) con un intervalo de confianza del 95%. Para cada modelo, estimamos el Criterio de información de Akaike (AIC) y el criterio de información bayesiano (BIC). AIC y BIC son indicadores útiles para seleccionar entre varios modelos; tanto AIC como BIC pueden interpretarse de la misma manera: cuanto más bajas sean sus estimaciones, mejor será el modelo.

Para explorar más a fondo la mejora en la predicción de eventos cuando añadimos los resultados de US carotídea a los modelos SCORE o QRISK3, estimamos el índice neto de discriminación; su IC del 95% se obtuvo a través de arranques con 1000 repeticiones.

Todas las pruebas estadísticas se realizaron con el paquete Stata 16/SE (Stata Corp, College Station, Texas, USA).

El Comité Ético de Cantabria (España) aprobó el estudio prospectivo (referencia 17/2012). Se solicitó el consentimiento informado a todos los participantes en el estudio.

4.4.3 Resultados

Las principales características basales de los 327 pacientes con AR incluidos en este estudio se muestran en la Tabla 15. De los 327 pacientes de esta serie sin eventos CV, diabetes o enfermedad renal crónica la mayoría fueron mujeres 267 (82%). La edad y duración de la enfermedad (media $\pm$ DE) en el momento de la evaluación de US carotídea fue de 58,3 $\pm$ 13,9 y 9,7 $\pm$ 8,3 años, respectivamente. El FR y/o APCC fue positivo en

226 (69,1%) pacientes. 56 personas (17,2%) tenían manifestaciones extraarticulares, que incluían la presencia de enfermedad nodular en 21 pacientes, síndrome de Sjögren secundario en 26, pleuritis/pericarditis en 6, fibrosis pulmonar en 5, vasculitis reumatoidea en 2, escleritis/epiescleritis en 2, fenómeno de Raynaud en 2 y colangitis esclerosante en 1 caso.

El SCORE (media $\pm$ DE) fue de $1,68 \pm 1,98$ y el mSCORE calculado según las recomendaciones EULAR de 2010 fue $1,98 \pm 2,48$. El mSCORE_{EULAR 2016}, calculado retrospectivamente, fue de $2,52 \pm 2,96$. Sólo 23 pacientes fueron clasificados como de RCV alto o muy alto, definido por mSCORE_{EULAR 2016} $\geq 5\%$.

Según QRISK3 (media $\pm$ DE: $15,1 \pm 13,6$), 179 pacientes fueron clasificados como RCV alto o muy alto definido por QRISK3 $\geq 10\%$.

Con respecto a los resultados de la US carótida basal; el GIMc $> 0,90$ mm fue observado en 27 (8,3%) pacientes. En 4 de ellos el GIMc $> 0,90$ fue bilateral (es decir, se encontró en ambas carótidas). Las placas carotídeas fueron detectadas en 161 (49,2%) pacientes, siendo bilaterales en 104 de ellos. Además, 26 de los 27 pacientes con GIMc $> 0,90$ tenían placas carotídeas.

Curiosamente, 146 pacientes incluidos en las categorías de bajo y moderado RCV según el mSCORE_{EULAR 2016} fueron reclasificados como muy alto RCV en función de los resultados de la evaluación carotídea por US. Por el contrario, de todos los pacientes evaluados basalmente con el QRISK3, sólo 35 se reclasificaron como de RCV muy alto basado en los resultados del estudio US carotídeo. Por lo tanto, el QRISK3 permitió identificar a los pacientes con AR y RCV alto/muy alto mejor que el mSCORE_{EULAR 2016}.

Tabla 15. Características basales principales de 327 pacientes con AR, sin DM, sin insuficiencia renal crónica y sin eventos CV previos, evaluados por US carotídea (131).

Variable	Categoría	Número (%)
Sexo	Mujeres	267 (82)
FR	Positivo	192 (58,7)
APCC	Positivo	163 (49,9)
FR y/o APCC	Positivo	226 (69,1)
Manifestaciones extraarticulares	Si	56 (17,2)
Tabaquismo actual	Si	106 (32,4)
Enfermedad carotídea por GIMc	>0,90 mm	27(8,3)
Placas carotídeas	No	166 (50,8)
	Si	161 (49,2)
	Unilateral	57 (17,4)
	Bilateral	104 (31,8)
Anormalidad grave de la US carotídea	GIMc >0,90 mm y/o Placas	162 (49,6)
Variable	Media (S.D.)	
Edad, inicio estudio (años)	58,3 (13,9)	
Duración de la enfermedad, años	9,7 (8,3)	
Presión arterial sistólica, mm	132,4 (18,7)	
Presión arterial diastólica, mm	77,1 (8,1)	
Colesterol total, mg/dL	209,6 (37,8)	
HDL colesterol, mg/dL	63,97 (17,5)	
Relación colesterol total-HDL	3,47 (0,83)	
SCORE	1,68 (1,98)	
mSCORE _{EULAR 2010}	1,98 (2,48)	
mSCORE _{EULAR 2016}	2,52 (2,96)	
QRISK3	15,1 (13,6)	
GIMc, mm	0,693 (0,15)	

Después de un seguimiento de 1984,25 pacientes-año, 23 pacientes habían fallecido (4 debido a eventos CV, incluyendo 1 caso de infarto agudo de miocardio, 2 con insuficiencia cardíaca y 1 con disección aórtica, 5 por neoplasias malignas, 8 por infecciones y los 6 pacientes restantes por otras causas). La tasa lineal de mortalidad fue de 1,16/100 pacientes-año (IC 95%: 0,74--1,73). (Tabla 16). Después del ajuste por edad, sexo y duración de la enfermedad, el modelo 5 que incluye placas carotídeas (HR: 6,10 [IC del 95%: 0,74--50,0]; $p = 0,09$) y el modelo 9 incluyendo placas carotídeas y QRISK3 (HR para placas carotídeas: 6.12 [IC del 95%: 0,74--50,5]; $p = 0,09$ y HR para cada 1% de QRISK3: 1,03 [IC del 95%: 0,99--1,07], $p = 0,11$, respectivamente), fueron los mejores predictores de muerte por cualquier causa (Tabla 16).

Después de un seguimiento de 1990,65 pacientes-año, 44 pacientes sufrieron un evento CV y/o habían muerto (tasa lineal de eventos CV o tasa de mortalidad de 2,31/100 pacientes-año [IC del 95%: 1,69--3,09]). El mejor conjunto de predictores de eventos CV o muerte fueron el modelo 5 incorporando la presencia de placas carotídeas (HR: 5,25 [IC del 95%: 1,75--16,40]; $p = 0,003$), y el modelo 9 que incluye placas carotídeas y QRISK3 (HR para placas carotídeas: 5,26 [IC del 95%: 1,71--16,2]; $p = 0,004$ y HR para cada 1% de QRISK3: 1,03 [IC del 95%: 1,00 --1,06], $p=0,009$, respectivamente) (Tabla 17).

Tras un seguimiento de 1900,65 pacientes-año, 27 pacientes habían experimentado un evento CV. La tasa lineal de eventos CV fue de 1,42/100 pacientes-año (IC del 95%: 0,94 -- 2,06) (Tabla 18). El modelo 5, que involucra a placas carotídeas (HR:5,25 [IC del 95%:1,41 -- 19,50]; $p = 0,01$), y el modelo 9 que incluye placas carotídeas y QRISK3 (HR para placas carotídeas: 5,13 [IC del 95%: 1,36 -- 19,3]; $p = 0,02$ y HR para cada 1% en QRISK3: 1,03 [IC del 95%: 0,99 -- 1,07], $p = 0,12$, respectivamente), fueron los mejores predictores de eventos CV (Tabla 18).

Tabla 16. Relación entre los datos de US carotídea, edad, género, duración de la enfermedad y algoritmos de riesgo CV (SCORE, QRISK3) con muerte por cualquier causa en 327 pacientes con AR

Predictores	Variable	HR (IC del 95%)	P	AIC	BIC
1	SCORE	1,11 (0,88—1,40)	0,37	220,97	236,11
	Edad*	1,13 (1,08—1,18)	<0,001		
	Género (ref.: mujer)	0,91 (0,22—3,86)	0,90		
	Duración de la enfermedad*	1,01 (0,99—1,02)	0,37		
2	mSCORE _{EULAR 2010}	1,14 (0,99—1,31)	0,06	219,06	234,21
	Edad	1,13 (1,08—1,18)	<0,001		
	Género	0,77 (0,22—2,76)	0,69		
	Duración de la enfermedad	1,01 (0,99—1,02)	0,41		
3	mSCORE _{EULAR 2016}	1,07 (0,92—1,25)	0,37	220,97	236,11
	Edad	1,13 (1,08—1,18)	<0,001		
	Género	0,91 (0,22—3,86)	0,90		
	Duración de la enfermedad	1,01 (0,99—1,02)	0,37		
4	QRISK3	1,03 (0,99—1,08)	0,11	219,36	232,49
	Edad	1,09 (1,02—1,16)	0,01		
	Género	0,96 (0,31—2,98)	0,94		
	Duración de la enfermedad	1,01 (0,99—1,02)	0,99		
5	Placa Carotídea	6,10 (0,74—50,0)	0,09	217,22	232,36
	Edad	1,11 (1,06—1,16)	<0,001		
	Género	1,34 (0,49—3,68)	0,58		
	Duración de la enfermedad	1,01 (0,99—1,02)	0,28		
6	GIMc (continuo)	0,52 (0,02—11,5)	0,68	221,51	236,66
	Edad	1,14 (1,08—1,20)	<0,001		
	Género	1,44 (0,52—4,01)	0,48		
	Duración de la enfermedad	1,01 (0,99—1,02)	0,42		
7	GIMc > 0,9	1,19 (0,44—3,26)	0,73	221,56	236,71
	Edad	1,13 (1,08—1,18)	<0,001		
	Genero	1,41 (0,51—3,89)	0,51		
	Duración de la enfermedad	1,01 (0,99—1,02)	0,37		
8	Placa Carotídea	5,87 (0,71—48,4)	0,10	218,76	237,68
	mSCORE _{EULAR 2016}	1,06 (0,91—1,23)	0,48		
	Edad	1,10 (1,05—1,16)	<0,001		
	Género	0,95 (0,23—3,97)	0,95		
	Duración de la enfermedad	1,01 (0,99—1,02)	0,26		
9	Placa Carotídea	6,12 (0,74—50,5)	0,09	216,87	235,77
	QRISK3	1,03 (0,99—1,07)	0,11		
	Edad	1,06 (1,00—1,14)	0,07		
	Género	0,90 (0,29—2,80)	0,86		
	Duración de la enfermedad	1,01 (0,99—1,02)	0,27		
10	GIMc (continuo)	0,44 (0,02—9,96)	0,61	222,70	241,63
	mSCORE _{EULAR 2016}	1,08 (0,92—1,27)	0,34		
	Edad	1,13 (1,08—1,19)	<0,001		
	Género	0,91 (0,21—3,88)	0,90		
	Duración de la enfermedad	1,01 (0,99—1,02)	0,39		
11	GIMc > 0,9	1,15 (0,42—3,14)	0,78	222,89	241,82
	mSCORE _{EULAR 2016}	1,07 (0,92—1,25)	0,39		
	Edad	1,13 (1,07—1,18)	<0,001		
	Género	0,93 (0,22—3,93)	0,92		
	Duración de la enfermedad	1,01 (0,99—1,02)	0,36		

*En el momento de evaluar el RCV y la US carotídea

Tabla 17. Relación entre los datos de US carotídea, edad, género, duración de la enfermedad y algoritmos de riesgo CV (SCORE, QRISK3) con eventos CV o muerte por cualquier causa en 327 pacientes con AR.

Predictores	Variable	HR (95%CI)	P	AIC	BIC
1	SCORE	1,06 (0,89—1,27)	0,50	443,93	459,08
	Edad*	1,10 (1,06—1,13)	<0,001		
	Género (ref.: mujer)	1,06 (0,40—2,81)	0,91		
	Duración de la enfermedad*	1,01 (1,00—1,02)	0,02		
2	mSCORE _{EULAR 2010}	1,07 (0,95—1,20)	0,28	443,36	458,51
	Edad	1,09 (1,06—1,13)	<0,001		
	Género	1,01 (0,41—2,49)	0,98		
	Duración de la enfermedad	1,01 (1,00—1,02)	0,02		
3	mSCORE _{EULAR 2016}	1,04 (0,93—1,17)	0,50	443,93	459,08
	Edad	1,10 (1,06—1,13)	<0,001		
	Género	1,06 (0,40—2,81)	0,91		
	Duración de la enfermedad	1,01 (1,00—1,02)	0,02		
4	QRISK3	1,03 (1,00—1,06)	0,08	441,35	456,48
	Edad	1,07 (1,02—1,11)	0,004		
	Género	1,04 (0,47—2,29)	0,93		
	Duración de la enfermedad	1,01 (1,00—1,02)	0,01		
5	Placa Carotídea	5,25 (1,75—16,4)	0,003	432,65	447,79
	Edad	1,07 (1,04—1,11)	<0,001		
	Género	1,21 (0,57—2,53)	0,62		
	Duración de la enfermedad	1,02 (1,00—1,03)	0,002		
6	GIMc (continuo)	2,70 (0,30—24,6)	0,38	443,60	458,75
	Edad	1,09 (1,06—1,13)	<0,001		
	Género	1,24 (0,58—2,63)	0,58		
	Duración de la enfermedad	1,01 (1,00—1,02)	0,02		
7	GIMc > 0,9	1,29 (0,59—2,81)	0,52	443,95	459,10
	Edad	1,10 (1,06—1,13)	<0,001		
	Género	1,29 (0,61—2,72)	0,51		
	Duración de la enfermedad	1,01 (1,00—1,02)	0,01		
8	Placa Carotídea	5,30 (1,73—16,3)	0,004	434,44	453,35
	mSCORE _{EULAR 2016}	1,03 (0,92—1,15)	0,63		
	Edad	1,07 (1,03—1,11)	<0,001		
	Género	1,05 (0,40—2,72)	0,92		
	Duración de la enfermedad	1,02 (1,00—1,03)	0,0002		
9	Placa Carotídea	5,26 (1,71—16,2)	0,004	431,99	450,89
	QRISK3	1,03 (1,00—1,06)	0,09		
	Edad	1,04 (1,00—1,09)	0,07		
	Género	0,97 (0,44—2,13)	0,94		
	Duración de la enfermedad	1,02 (1,01—1,03)	0,002		
10	GIMc (continuo)	2,44 (0,26—22,8)	0,43	445,33	464,27
	mSCORE _{EULAR 2016}	1,03 (0,92—1,16)	0,59		
	Edad	1,09 (1,05—1,13)	<0,001		
	Género	1,05 (0,40—2,79)	0,91		
	Duración de la enfermedad	1,01 (1,00—1,02)	0,01		
11	GIMc > 0,9	1,26 (0,57—2,75)	0,57	445,61	464,55
	mSCORE _{EULAR 2016}	1,04 (0,92—1,17)	0,55		
	Edad	1,09 (1,06—1,13)	<0,001		
	Género	1,07 (0,41—2,83)	0,89		
	Duración de la enfermedad	1,01 (1,00—1,02)	0,01		

*En el momento de evaluar el RCV y la US carotídea

Tabla 18. Relación entre los datos de US carotídea, edad, género, duración de la enfermedad y algoritmos de riesgo CV (SCORE, QRISK3) con eventos CV en 327 pacientes con AR.

Predictores	Variable	HR (95%CI)	P	AIC	BIC
1	SCORE	1,07 (0,86—1,34)	0,55	286,54	301,68
	Edad*	1,08 (1,04—1,12)	<0,001		
	Género (ref.: mujer)	0,89 (0,25—3,19)	0,86		
	Duración de la enfermedad*	1,01 (1,00—1,02)	0,03		
2	mSCORE _{EUCLAR 2010}	1,04 (0,88—1,23)	0,65	286,67	301,82
	Edad	1,08 (1,04—1,12)	<0,001		
	Género	0,97 (0,30—3,18)	0,96		
	Duración de la enfermedad	1,01 (1,00—1,02)	0,03		
3	mSCORE _{EUCLAR 2016}	1,05 (0,90—1,22)	0,55	286,54	301,68
	Edad	1,08 (1,04—1,12)	<0,001		
	Género	0,89 (0,25—3,19)	0,86		
	Duración de la enfermedad	1,01 (1,00—1,02)	0,03		
4	QRISK3	1,03 (0,99—1,07)	0,10	284,34	299,48
	Edad	1,05 (0,99—1,10)	0,09		
	Género	0,85 (0,30—2,44)	0,77		
	Duración de la enfermedad	1,01 (1,00—1,03)	0,02		
5	Placa Carotídea	5,25 (1,41—19,5)	0,01	278,86	293,99
	Edad	1,05 (1,02—1,09)	0,006		
	Género	1,02 (0,38—2,73)	0,96		
	Duración de la enfermedad	1,02 (1,00—1,03)	0,005		
6	GIMc (continuo)	4,90 (0,30—79,7)	0,26	285,67	300,82
	Edad	1,07 (1,03—1,11)	0,001		
	Género	1,03 (0,38—2,80)	0,95		
	Duración de la enfermedad	1,01 (1,00—1,02)	0,03		
7	GIMc > 0,9	1,66 (0,62—4,41)	0,31	285,90	301,05
	Edad	1,08 (1,04—1,12)	<0,001		
	Género	1,09 (0,40—2,92)	0,87		
	Duración de la enfermedad	1,01 (1,00—1,03)	0,02		
8	Placa Carotídea	5,21 (1,40—19,4)	0,01	280,65	299,57
	mSCORE _{EUCLAR 2016}	1,04 (0,89—1,20)	0,64		
	Edad	1,05 (1,01—1,09)	0,02		
	Género	0,86 (0,25—3,00)	0,81		
	Duración de la enfermedad	1,02 (1,01—1,03)	0,005		
9	Placa Carotídea	5,13 (1,36—19,3)	0,02	278,72	297,62
	QRISK3	1,03 (0,99—1,07)	0,12		
	Edad	1,02 (0,97—1,08)	0,39		
	Género	0,80 (0,28—2,26)	0,68		
	Duración de la enfermedad	1,02 (1,00—1,03)	0,005		
10	GIMc (continuo)	4,40 (0,26—74,6)	0,31	287,52	306,46
	mSCORE _{EUCLAR 2016}	1,03 (0,89—1,20)	0,69		
	Edad	1,07 (1,03—1,11)	<0,001		
	Género	0,89 (0,25—3,16)	0,85		
	Duración de la enfermedad	1,01 (1,00—1,02)	0,02		
11	GIMc > 0,9	1,61 (0,60—4,31)	0,35	287,70	306,64
	mSCORE _{EUCLAR 2016}	1,04 (0,89—1,20)	0,65		
	Edad	1,07 (1,03—1,11)	<0,001		
	Género	0,91 (0,25—3,24)	0,88		
	Duración de la enfermedad	1,01 (1,00—1,03)	0,02		

*En el momento de evaluar el RCV y la US carotídea

La presencia de placas carotídeas bilaterales no se asoció con un mayor riesgo de eventos CV que la presencia de placas unilaterales (Tabla 19).

La incorporación de datos de la evaluación de US carotídea basal a modelos que incluían edad, sexo, duración de la enfermedad y mSCORE_{EULAR 2016} o QRISK3 aumentaron la capacidad predictiva del modelo (medido por el índice de reclasificación neta) en cuanto a evento CV o muerte y evento CV, pero no sólo de muerte (Tabla 20).

Tabla 19. Cociente de Riesgo (Hazard ratio: HR) de placas carotídeas unilaterales y bilaterales.

Evento	Placas carotídeas	HR (IC del 95%)	p
Muerte	Placa Unilateral	6,19 (0,68 – 56,01)	0,11
	Placa Bilateral	6,06 (0,72 – 50,66)	0,10
Evento CV o muerte	Placa Unilateral	5,66 (1,70 – 18,84)	0,005
	Placa Bilateral	5,19 (1,66 – 16,28)	0,005
Evento CV	Placa Unilateral	4,96 (1,17 – 21,08)	0,03
	Placa Bilateral	5,41 (1,41 – 20,77)	0,01

Tabla 20. Mejoría en la reclasificación de RCV alto cuando se incluyen las placas carotídeas al mSCORE_{EULAR 2016} o QRISK3

Modelo con:	Evento	Índice de reclasificación neta al agregar placa carotídea (IC del 95%)
mSCORE _{EULAR 2016} , edad, género y duración de la enfermedad.	Muerte	0,424 (-0,254, 0,919)
	Evento CV o muerte	0,485 (0,254, 0,911)
	Evento CV	0,515 (0,182, 0,942)
QRISK3, edad, género y duración de la enfermedad	Muerte	0,334 (-0,212, 0,929)
	Evento CV o muerte	0,482 (0,229, 0,889)
	Evento CV	0,566 (0,195, 0,953)

4.4.4 Discusión

En pacientes con AR la estratificación del RCV es de vital importancia debido al mayor riesgo de enfermedad CV que padecen estos pacientes. Disponemos de varias técnicas no invasivas para determinar la presencia de aterosclerosis subclínica en estos sujetos (39). La evaluación

combinada del GIMc y la detección de placas carotídeas mediante US carotídea se consideran de potencial interés para identificar a pacientes con AR y alto riesgo de eventos CV (39). Sin embargo, el número de estudios destinados a determinar el resultado pronóstico de la US carotídea son escasos. En relación con esto, anteriormente realizamos un estudio prospectivo de una serie de 47 pacientes con AR. En el momento de reclutamiento ninguno tenía factores de RCV clásicos o enfermedad CV. Después de un periodo de seguimiento de 5 años tras realizar la US carotídea, 17 había sufrido al menos un evento CV. En esta pequeña serie se encontró que el GIMc era predictor de la aparición de eventos de CV (124). Los pacientes que sufrieron eventos CV presentaron mayor GIMc basal que aquellos que no tuvieron eventos CV ($1.01 \pm 0,16$ mm frente a $0,74 \pm 0,12$ mm) (124). Ninguno de los pacientes con un GIMc inferior a 0,77 mm tuvo un evento CV. Sin embargo, 6 de los 10 pacientes con un GIMc superior a 0,91 mm sufrieron un evento CV. El área bajo la curva (AUC) de características de funcionamiento del receptor (ROC) fue de 0,93. Curiosamente, la presencia de placas carotídeas demostró resultados similares con un AUC de 0,90 (124). Más recientemente, Ikeda et al. apoyaron el papel potencial del GIMc como predictor de eventos CV en una serie de 138 pacientes con AR (160).

Sin embargo, nuestro estudio que abarca una serie más amplia de pacientes con AR no puede confirmar que el GIMc esté implicado como predictor de futuros eventos CV. Es posible que en los próximos años se pueda dar una mejor explicación a estos resultados contradictorios, ante la mayor preocupación de los reumatólogos por el mejor control de la enfermedad y mejor manejo de los factores de RCV clásicos. Aunque, esta controversia sobre la implicación de la medición del GIMc como predictor de eventos CV no es nuevo. Los expertos que participaron en el Colegio Americano de Cardiología/ American Heart Association (ACC/AHA) de 2013 ya plantearon las dudas sobre el uso del GIMc al evaluar el riesgo de enfermedad CV (161). Finalmente, no recomendaron el uso del GIMc para la evaluación del riesgo del primer evento CV (161). La razón para esto se basaba en los resultados de un metaanálisis en el cual el GIMc se asoció a

futuros eventos CV en la población general, pero no reveló un valor predictivo adicional cuando los resultados del GIMc se agregaron al algoritmo de Framingham (162).

De especial importancia fue el estudio realizado por Evans et al., quienes de manera prospectiva evaluaron a 599 pacientes con AR sin antecedentes de síndrome coronario agudo (SCA) después de someterse a un estudio de US carotídea. Aquellos pacientes sin placa aterosclerótica mostraron una incidencia de SCA de 1,1 por 100 pacientes-año, mientras que los pacientes con placa aterosclerótica, unilateral o bilateral, tuvieron una incidencia de SCA de 2,5 y 4,3 por 100 pacientes-año, respectivamente (73). En un análisis retrospectivo de 105 pacientes con reciente diagnóstico de AR y sin tratamiento previo, se encontraron resultados similares (163). La presencia de placa carotídea bilateral se asoció a un HR de 6,3 de desarrollar SCA en comparación con pacientes sin placa aterosclerótica (163).

Un estudio observacional transversal que incluyó 103 pacientes con AR y 106 controles sanos, demostró que la presencia de placa aterosclerótica carotídea bilateral se encontraba en más del doble de pacientes con AR (15,5%) que en pacientes sanos (6,6%). Las placas carotídeas unilaterales fueron igual de comunes a ambos lados del cuello. La prevalencia del GIMc aumentado también fue superior en pacientes con AR, en ambos lados de la carótida por igual (105). En relación con estos hallazgos, nuestro grupo de estudio ya publicó los resultados de un aumento del GIMc y una mayor frecuencia de placas ateromatosas en pacientes españoles con AR en comparación con un grupo control (70). En el trabajo actual, la presencia de placas confirió un mayor riesgo de eventos CV y muerte en pacientes con AR después de 5 años de seguimiento. Sin embargo, este mayor riesgo de eventos CV y muerte fue similar en pacientes con placa unilateral o bilateral. De acuerdo con esto último, consideramos que la presencia de placa carotídea por sí misma puede ser un marcador de enfermedad aterosclerótica grave y, en consecuencia, supone un riesgo muy elevado de evento CV.

Wah-Suarez evaluó el RCV en 97 pacientes entre 40 y 75 años con AR utilizando siete calculadoras de RCV, el GIMc y la presencia de placa mediante US carotídea (164). En este estudio las pruebas con mayor sensibilidad para detectar el GIMc elevado fueron el Framingham con IMC, el Framingham con lípidos, la guía de ACC/AHA de 2013 y el QRISK2. Sin embargo, para la detección de placa carotídea las que mostraron mayor sensibilidad fueron el QRISK2, el SCORE, y la guía de ACC/AHA de 2013 (164). En nuestro estudio actual realizamos un análisis comparativo entre el QRISK3 y el mSCORE_{EULAR 2016} en una cohorte de pacientes con AR. En este estudio observamos que el QRISK3 mostró una mayor sensibilidad que el mSCORE_{EULAR 2016} para identificar a los pacientes con AR y RCV alto o muy alto.

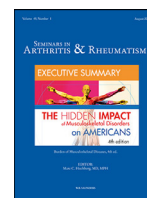
En conclusión, nuestro estudio apoya la teoría de que las placas carotídeas son buenas predictoras de eventos CV y de muerte en el seguimiento de pacientes con AR. Además, la capacidad del QRISK3 para predecir el RCV en estos pacientes es superior a la del mSCORE_{EULAR 2016}. En este sentido, el cálculo mSCORE_{EULAR}, que se propuso como alternativa para mejorar la estratificación del RCV, resulta ser menos útil en pacientes con AR evaluados prospectivamente durante al menos 5 años. Por lo tanto, la combinación de algoritmos de RCV, marcadores subrogados no invasivos y nuevos biomarcadores podrían ayudarnos a identificar a aquellos pacientes con AR que pueden beneficiarse de una terapia más intensa dirigida a reducir los eventos CV en esta población.

4.4.5 Separata de Artículo 4º



Contents lists available at ScienceDirect

Seminars in Arthritis and Rheumatism

journal homepage: www.elsevier.com/locate/semarthrit

Carotid plaques as predictors of cardiovascular events in patients with Rheumatoid Arthritis. Results from a 5-year-prospective follow-up study

Alfonso Corrales^{a,1}, Nuria Vegas-Revenge^{a,1}, Javier Rueda-Gotor^a, Virginia Portilla^a, Belén Atienza-Mateo^a, Ricardo Blanco^a, Santos Castañeda^b, Iván Ferraz-Amaro^c, Javier Llorca^{d,e}, Miguel A. González-Gay^{a,f,g,h,*}

^a Division of Rheumatology, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, Spain

^b Division of Rheumatology, Hospital Universitario de la Princesa, IIS-Princesa, Madrid, Spain

^c Division of Rheumatology, Hospital Universitario de Canarias, Tenerife, Spain

^d University of Cantabria - IDIVAL, Santander, Spain

^e CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Santander, Spain

^f Epidemiology, Genetics and Atherosclerosis Research Group on Systemic Inflammatory Diseases, IDIVAL, Santander, Spain

^g University of Cantabria, Santander, Spain

^h University of the Witwatersrand, Cardiovascular Pathophysiology and Genomics Research Unit, School of Physiology, Faculty of Health Sciences, South Africa

ARTICLE INFO

Keywords:

Rheumatoid arthritis
cardiovascular disease
death
carotid plaques
SCORE
QRISK3

ABSTRACT

Objective: To investigate if the Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) and the QRISK3 algorithms as well as the carotid ultrasound are useful predictors of cardiovascular (CV) events and death in a prospectively defined population-based rheumatoid arthritis (RA) inception cohort.

Methods: A set of 327 consecutive RA patients without history of diabetes, chronic kidney disease or CV events were studied by carotid ultrasound between 2012 and 2013. At that time, CV risk was calculated according to the modified EULAR systematic coronary risk evaluation (mSCORE) for RA. A five-year prospective follow-up study was conducted by survival analysis models. The EULAR mSCORE based on the 2015/2016 updated EULAR recommendations and the QRISK3 algorithms were retrospectively tested using base-line data.

Results: After 1,984.25 patient-years of follow-up, 23 had died and 27 had experienced CV events. Linearized mortality rate was 1.16/100 patient-years (95% confidence interval [CI]: 0.74–1.73). Adjusting for age, gender and disease duration, a model with carotid plaques (Hazard ratio [HR]: 6.10 [95% CI: 0.74–50.0]; $p = 0.09$) and another model with carotid plaques and QRISK3 (HR for carotid plaques: 6.12 [95% CI: 0.74–50.5]; $p = 0.09$ and HR for each 1% in QRISK3: 1.03 [95% CI: 0.99–1.07], $p = 0.11$, respectively were the best predictors of death whereas a model with carotid plaques (HR: 5.25 [95% CI: 1.41–19.50]; $p = 0.01$) and another model with carotid plaques and QRISK3 (HR for carotid plaques: 5.13 [95% CI: 1.36–19.3]; $p = 0.02$ and HR for each 1% in QRISK3: 1.03 [95% CI: 0.99–1.07], $p = 0.12$, respectively, were the best predictors of CV events. In contrast, the mSCORE was a weaker predictor of the risk of death or CV events.

Conclusions: The presence of carotid plaques predicts the development of CV events and death in patients with RA. The predictable capacity of carotid plaques and QRISK3 is higher than that of mSCORE in RA patients.

© 2020 Elsevier Inc. All rights reserved.

* Corresponding author Prof. Miguel A. González-Gay, Rheumatology Division, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IDIVAL, Avenida de Valdecilla, s/n, Santander. 39008, Spain.

E-mail addresses: afcorralesm@hotmail.com (A. Corrales), nuriavegas2@gmail.com (N. Vegas-Revenge), ruedagotor@gmail.com (J. Rueda-Gotor), virgiportilla@hotmail.com (V. Portilla), mateoatienzabelen@gmail.com (B. Atienza-Mateo), ricardo.blanco@scsalud.es (R. Blanco), scastas@gmail.com (S. Castañeda), iferrazamaro@hotmail.com (I. Ferraz-Amaro), llorcaj@unican.es (J. Llorca), miguelaggay@hotmail.com (M.A. González-Gay).

¹ AC and NV-R shared first authorship in this study.

<https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2020.03.011>

0049-0172/© 2020 Elsevier Inc. All rights reserved.

Introduction

Patients with rheumatoid arthritis (RA) have an increased risk of cardiovascular (CV) events and CV mortality [1]. This is the result of vascular damage and accelerated atherosclerosis [2]. Traditional cardiovascular risk factors, a genetic component and the presence of chronic inflammatory burden account for the development of CV disease in these patients [3–5]. Identification of individuals at high risk of CV events is of main importance in RA. However, current CV risk screening and management strategies often underestimate the actual

CV risk in patients with RA. In this regard, we observed that the use of non-invasive surrogate markers such as carotid ultrasound (US) [6] or the Coronary Artery Calcification Score [7] allowed to detect subclinical atherosclerosis in patients with RA included in the category of moderate CV risk when the systematic coronary risk evaluation (SCORE) algorithm and the modified SCORE according to the 2010 EULAR recommendations were applied [8–10]. With respect to this, experts in the field highlighted the potential relevance of imaging techniques to improve risk stratification in RA [11]. However, as they pointed out, longitudinal data with hard CV disease outcomes are scarce [11].

Taking into account these considerations, the purpose of the present study was to investigate if the SCORE, a widely used algorithm aimed to determine the 10-year risk of fatal CV event in the European population, modified according to the EULAR recommendations, the QRISK3, a score on 10-year risk of fatal or non-fatal CV event developed in England, Hippisley-Cox et al. [12] and the carotid US are useful predictors of CV events and death in a prospectively defined population-based RA inception cohort. For this purpose, we performed a prospective 5-year follow-up study of a series of 327 patients with RA without history of CV events, diabetes mellitus or chronic kidney disease.

Patients and methods

Patients

Baseline data of this series of 327 patients were previously reported [6]. Briefly, a set of 370 consecutive Spanish RA patients without a history of CV events (ischemic heart disease, cerebrovascular accident, peripheral arterial disease or heart failure) were recruited from Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (Santander, Spain) over 1-year period (2012–2013) [6]. Forty-three of them were excluded from the prospective follow-up study because 31 fulfilled definitions for type 2 diabetes mellitus and 12 had chronic kidney disease. Therefore, 327 were followed-up to determine development of CV events or death. All of them met the 1987 American College of Rheumatology classification criteria for RA and also fulfilled the 2010 classification criteria for RA [13,14].

Carotid US examination

Carotid US examination included the measurement of the carotid intima-media wall thickness (cIMT) in the common carotid artery and the detection of focal plaques in the extracranial carotid tree. A commercially available scanner, Mylab 70, Esaote (Genoa, Italy) equipped with 7–12 MHz linear transducer and the automated software guided technique radiofrequency -Quality Intima Media Thickness in real-time (QIMT, Esaote, Maastricht, Holland) was used [6,7]. The cIMT was determined as the average of three measurements in each common carotid artery. The final cIMT was the largest average cIMT (left or right). In all cases a single rheumatologist (AC) who was blinded to clinical information performed the studies. This investigator is an expert in musculoskeletal US and has experience in measuring cIMT in RA patients. The reproducibility of the cIMT measurements was evaluated in 20 patients within 1 week of the first US examination. The correlation coefficient for cIMT was 0.97.

The presence of focal carotid plaques was detected by high resolution B-mode US scanner, with 10 MHz linear array transducer in a longitudinal view. Plaque criteria in the accessible extracranial carotid tree (common carotid artery, bulb and internal carotid artery) were focal protrusion in the lumen at least cIMT > 1.5 mm, protrusion at least 50% greater than the surrounding cIMT or arterial lumen encroaching > 0.5 mm, according to Mannheim consensus criteria [15].

CV risk algorithms, prospective follow-up and survival analysis

The SCORE system estimates the 10-year risk of a first fatal atherosclerotic event, whether heart attack, stroke, or other occlusive arterial disease, including sudden cardiac death [6]. SCORE chart assessment is based on the following risk factors: age, gender, systolic blood pressure, total cholesterol and smoking status. Patients underwent carotid US assessment. At that time, CV risk was calculated according to the systematic coronary risk evaluation (SCORE) and the 2010 modified EULAR SCORE (mSCORE) for RA [8–10]. Patients were prospectively followed-up from the time of carotid US and SCORE assessment until patients death or at least 5 years of follow-up. Using the baseline data, we also retrospectively applied the most recent EULAR mSCORE based on the 2015/2016 updated EULAR recommendations (2015/2016 EULAR mSCORE) [16].

The QRISK3 algorithm calculates a person's risk of developing a heart attack or stroke over the next 10 years. It presents the average risk of people with the same risk factors as those entered for that person [12]. This CV risk algorithm was developed by physicians and academics working in the UK National Health Service. It was based on routinely collected data from many thousands of general practitioners across the UK [12]. However, it has not been validated in the Spanish population. As occurred for the 2015/2016 EULAR mSCORE, the QRISK3 algorithm was retrospectively tested using baseline data.

We studied if the following baseline variables were predictors of CV events and death in these patients: sex, age and disease duration and the time of carotid US examination. SCORE, and the mSCORE according to the 2010 and the 2015/2016 EULAR recommendations and the QRISK3 risk prediction algorithm. Moreover, we aimed to determine the predictive capacity of the cIMT and the presence of carotid plaques at the onset of the study.

We performed three survival analyses as follows:

- Event 1: We assessed death by any cause. The follow-up period was the time between the basal carotid US and CV risk evaluation and death or the last contact with the Rheumatology Division registered in the medical records. Patients alive were considered censored.
- Event 2: We defined a combined event as any major CV event or death by any cause. The follow-up was the period of time between the basal carotid US and CV risk evaluation and the first occurrence of a major CV event or death. Patients alive and without a major CV event in their last contact with the Rheumatology Division registered in the medical records were censored in that date.
- Event 3: We defined CV event as any major CV event. The follow-up was the time between the between the basal carotid US and CV risk evaluation and the first occurrence of a major CV event or death. Patients without any major CV event and alive at their last registered contact with the Rheumatology Division were censored in that date. Patients who died due to non-CV cause and having no CV event were considered censored in their date of death.

Statistical analysis

Models via Cox regression were performed using CV risk parameters as regressors (SCORE, 2010 EULAR mSCORE, 2015/2016 mSCORE, QRISK3, carotid plaques, cIMT as continuous variable and cIMT dichotomized in 0.9 mm). All models were adjusted by age at the time of the carotid US study, gender and disease duration at the time of the carotid US study. Results were presented as hazard ratio (HR) with 95% confidence interval (CI). For each model, we estimated the Akaike information criterion (AIC) and the Bayesian information criterion (BIC). AIC and BIC are useful indicators for selecting between several models; both AIC and BIC can be interpreted in the same way: the lower their estimations, the better the model.

To further explore the improvement in predicting events when adding carotid US results to SCORE or QRISK3 models, we estimated the net discrimination index; its 95% CI was obtained via bootstrapping with 1000 repetitions.

All statistical tests were performed with the package Stata 16/SE (Stata Corp, College Station, Tx).

The Ethical Committee of Cantabria (Spain) approved the prospective study (reference: 17/2012). Informed consent was requested to all the patients who participated in the study.

Results

Most patients from this series of 327 patients without CV events, diabetes or chronic kidney disease were women 267 (82%). The age and disease duration (mean $\pm$ SD) at the time of the carotid US assessment were 58.3 ± 13.9 and 9.7 ± 8.3 years respectively. Rheumatoid factor and/or anti-CCP positivity was found in 226 (69.1%) patients. Fifty-six (17.2%) had extra-articular manifestations. They included the presence of nodular disease in 21 patients, secondary Sjogren's syndrome in 26, pleuritis/pericarditis in 6, pulmonary fibrosis in 5, rheumatoid vasculitis in 2, scleritis/episcleritis in 2, Raynaud's phenomenon in 2, and sclerosing cholangitis in 1 case.

The SCORE (mean $\pm$ SD) was 1.68 ± 1.98 and the mSCORE calculated according the 2010 EULAR recommendations was 1.98 ± 2.48 . The retrospectively recalculated 2015/2016 EULAR mSCORE was 2.52 ± 2.96 . Only 23 patients were classified as having high or very high CV risk, defined as a 2015/2016 EULAR mSCORE $\geq 5\%$.

According to QRISK3 (mean $\pm$ SD: 15.1 ± 13.6), 179 patients were classified as having high or very high CV risk defined as a QRISK3 $\geq 10\%$.

Regarding baseline carotid US results; cIMT > 0.90 mm was observed in 27 (8.3%) patients. In 4 of them cIMT > 0.90 was bilateral (found in both carotids). Carotid plaques were disclosed in 161 (49.2%) patients, being bilateral in 104 of them. Also, 26 of the 27 patients with cIMT > 0.90 had carotid plaques.

Interestingly, 146 patients included in the categories of low and moderate CV risk according to the 2015/2016 EULAR mSCORE were reclassified as having very high CV risk based on the results of the carotid US assessment. In contrast, only 35 of the patients in whom QRISK3 was tested were reclassified as having very high CV risk based on results of the carotid US study. Therefore, the QRISK3 allowed us to identify high/very high CV risk RA patients risk better than the 2015/2016 EULAR mSCORE.

After 1984.25 patient-years of follow-up, 23 patients had died (4 because of CV events, including 1 case of fatal myocardial infarction, 2 with heart failure and with 1 aortic dissection, 5 because of malignancies, 8 because of infections and the remaining 6 patients due to other causes). The linearized mortality rate was 1.16/100 patient-years (95% confidence interval-CI: 0.74–1.73). (Table 1). After adjusting for age, gender and disease duration, model 5 including carotid plaques (HR: 6.10 [95% CI: 0.74–50.0]; $p = 0.09$) and model 9 including carotid plaques and QRISK3 (HR for carotid plaques: 6.12 [95% CI: 0.74–50.5]; $p = 0.09$ and HR for each 1% in QRISK3: 1.03 [95% CI: 0.99–1.07], $p = 0.11$, respectively, were the best predictors of death by any cause (Table 1).

After 1900.65 patient-years of follow-up, 44 patients suffered a CV event and/or had died (linearized CV events or death rate 2.31/100 patient-years [95% CI: 1.69–3.09]). The best set of predictors of CV events or death were model 5 incorporating the presence of carotid plaques (HR: 5.25 [95% CI: 1.75–16.40]; $p = 0.003$), and model 9 including carotid plaques and QRISK3 (HR for carotid plaques: 5.26 [95% CI: 1.71–16.2]; $p = 0.004$ and HR for each 1% in QRISK3: 1.03 [95% CI: 1.00–1.06], $p = 0.09$, respectively) (Table 2).

After 1900.65 patient-years of follow-up, 27 patients had experienced CV events. The linearized event rate was 1.42/100 patient-

Table 1

Relationship between carotid US data, disease duration and SCORE risk charts with death occurring by any cause in 327 patients with RA.

Predictors	Variable	HR (95% CI)	p	AIC	BIC
1	SCORE	1.11 (0.88–1.40)	0.37	220.97	236.11
	Age*	1.13 (1.08–1.18)	<0.001		
	Gender (ref.: woman)	0.91 (0.22–3.86)	0.90		
2	Disease duration*	1.01 (0.99–1.02)	0.37	219.06	234.21
	2010 EULAR mSCORE	1.14 (0.99–1.31)	0.06		
	Age	1.13 (1.08–1.18)	<0.001		
3	Gender	0.77 (0.22–2.76)	0.69	220.97	236.11
	Disease duration	1.01 (0.99–1.02)	0.41		
	2015/2016 EULAR mSCORE	1.07 (0.92–1.25)	0.37		
4	Age	1.13 (1.08–1.18)	<0.001	219.36	234.49
	Gender	0.91 (0.22–3.86)	0.90		
	Disease duration	1.01 (0.99–1.02)	0.37		
5	QRISK3	1.03 (0.99–1.08)	0.11	217.22	232.36
	Age	1.09 (1.02–1.16)	0.01		
	Gender	0.96 (0.31–2.98)	0.94		
6	Disease duration	1.01 (0.99–1.02)	0.99	221.51	236.66
	Carotid plaque	6.10 (0.74–50.0)	0.09		
	Age	1.11 (1.06–1.16)	<0.001		
7	Gender	1.34 (0.49–3.68)	0.58	221.56	236.71
	Disease duration	1.01 (0.99–1.02)	0.28		
	cIMT (continuous)	0.52 (0.02–11.5)	0.68		
8	Age	1.14 (1.08–1.20)	<0.001	218.76	237.68
	Gender	1.44 (0.52–4.01)	0.48		
	Disease duration	1.01 (0.99–1.02)	0.42		
9	cIMT > 0.9	1.19 (0.44–3.26)	0.73	216.87	235.77
	Age	1.13 (1.08–1.18)	<0.001		
	Gender	1.41 (0.51–3.89)	0.51		
10	Disease duration	1.01 (0.99–1.02)	0.37	222.70	241.63
	Carotid plaque	5.87 (0.71–48.4)	0.10		
	2015/2016 EULAR mSCORE	1.06 (0.91–1.23)	0.48		
11	Age	1.10 (1.05–1.16)	<0.001	222.89	241.82
	Gender	0.95 (0.23–3.97)	0.95		
	Disease duration	1.01 (0.99–1.02)	0.26		
12	Carotid plaque	6.12 (0.74–50.5)	0.09	222.70	241.63
	QRISK3	1.03 (0.99–1.07)	0.11		
	Age	1.06 (1.00–1.14)	0.07		
13	Gender	0.90 (0.29–2.80)	0.86	222.70	241.63
	Disease duration	1.01 (0.99–1.02)	0.27		
	cIMT (continuous)	0.44 (0.02–9.96)	0.61		
14	2015/2016 EULAR mSCORE	1.08 (0.92–1.27)	0.34	222.89	241.82
	Age	1.13 (1.08–1.19)	<0.001		
	Gender	0.91 (0.21–3.88)	0.90		
15	Disease duration	1.01 (0.99–1.02)	0.39	222.89	241.82
	cIMT > 0.9	1.15 (0.42–3.14)	0.78		
	2015/2016 EULAR mSCORE	1.07 (0.92–1.25)	0.39		
16	Age	1.13 (1.07–1.18)	<0.001	222.89	241.82
	Gender	0.93 (0.22–3.93)	0.92		
	Disease duration	1.01 (0.99–1.02)	0.36		

* At the time of CV risk and carotid US assessment.

years (95% CI: 0.94–2.06) (Table 3). Model 5, involving carotid plaques (HR: 5.25 [95% CI: 1.41–19.50]; $p = 0.01$), and model 9 that includes carotid plaques and QRISK3 (HR for carotid plaques: 5.13 [95% CI: 1.36–19.3]; $p = 0.02$ and HR for each 1% in QRISK3: 1.03 [95% CI: 0.99–1.07], $p = 0.12$, respectively, were the best predictors of CV events (Table 3). The presence of bilateral carotid plaques was not associated with a higher risk of CV events than the presence of unilateral plaques (Suppl. Table 1).

The incorporation of data from the basal carotid US assessment to models that included age, gender, disease duration and 2015/2016 EULAR mSCORE or QRISK3 increased the model predictive capacity -as measured by net reclassification index- of CV event or death and CV event, but not of death alone (Suppl. Table 2).

Table 2

Relationship between carotid US data, disease duration and SCORE risk charts with CV events or death occurring by any cause in 327 patients with RA.

Predictors	Variable	HR (95% CI)	p	AIC	BIC
1	SCORE	1.06 (0.89--1.27)	0.50	443.93	459.08
	Age*	1.10 (1.06--1.13)	<0.001		
	Gender (ref.: woman)	1.06 (0.40--2.81)	0.91		
2	Disease duration*	1.01 (1.00--1.02)	0.02	443.36	458.51
	2010 EULAR mSCORE	1.07 (0.95--1.20)	0.28		
	Age	1.09 (1.06--1.13)	<0.001		
3	Gender	1.01 (0.41--2.49)	0.98	443.93	459.08
	Disease duration	1.01 (1.00--1.02)	0.02		
	2015/2016 EULAR mSCORE	1.04 (0.93--1.17)	0.50		
4	Age	1.10 (1.06--1.13)	<0.001	441.35	456.48
	Gender	1.06 (0.40--2.81)	0.91		
	Disease duration	1.01 (1.00--1.02)	0.02		
5	QRISK3	1.03 (1.00--1.06)	0.08	441.35	456.48
	Age	1.07 (1.02--1.11)	0.004		
	Gender	1.04 (0.47--2.29)	0.93		
6	Disease duration	1.01 (1.00--1.02)	0.01	432.65	447.79
	Carotid plaque	5.25 (1.75--16.4)	0.003		
	Age	1.07 (1.04--1.11)	<0.001		
7	Gender	1.21 (0.57--2.53)	0.62	443.60	458.75
	Disease duration	1.02 (1.01--1.03)	0.002		
	cIMT (continuous)	2.70 (0.30--24.6)	0.38		
8	Age	1.09 (1.06--1.13)	<0.001	443.95	459.10
	Gender	1.24 (0.58--2.63)	0.58		
	Disease duration	1.01 (1.00--1.02)	0.02		
9	cIMT > 0.9	1.29 (0.59--2.81)	0.52	443.95	459.10
	Age	1.10 (1.06--1.13)	<0.001		
	Gender	1.29 (0.61--2.72)	0.51		
10	Disease duration	1.01 (1.00--1.02)	0.01	434.44	453.35
	Carotid plaque	5.30 (1.73--16.3)	0.004		
	2015/2016 EULAR mSCORE	1.03 (0.92--1.15)	0.63		
11	Age	1.07 (1.03--1.11)	<0.001	431.99	450.89
	Gender	1.05 (0.40--2.72)	0.92		
	Disease duration	1.02 (1.01--1.03)	0.002		
12	Carotid plaque	5.26 (1.71--16.2)	0.004	445.33	464.27
	QRISK3	1.03 (1.00--1.06)	0.09		
	Age	1.04 (1.00--1.09)	0.07		
13	Gender	0.97 (0.44--2.13)	0.94	445.61	464.55
	Disease duration	1.02 (1.01--1.03)	0.002		
	cIMT (continuous)	2.44 (0.26--22.8)	0.43		
14	2015/2016 EULAR mSCORE	1.03 (0.92--1.16)	0.59	445.61	464.55
	Age	1.09 (1.05--1.13)	<0.001		
	Gender	1.05 (0.40--2.79)	0.91		
15	Disease duration	1.01 (1.00--1.02)	0.01	445.61	464.55
	cIMT > 0.9	1.26 (0.57--2.75)	0.57		
	2015/2016 EULAR mSCORE	1.04 (0.92--1.17)	0.55		
16	Age	1.09 (1.06--1.13)	<0.001	445.61	464.55
	Gender	1.07 (0.41--2.83)	0.89		
	Disease duration	1.01 (1.00--1.02)	0.01		

* At the time of CV risk and carotid US assessment.

Table 3

Relationship between carotid US data, disease duration and SCORE risk charts with CV events in 327 patients with RA.

Predictors	Variable	HR (95% CI)	p	AIC	BIC
1	SCORE	1.07 (0.86--1.34)	0.55	286.54	301.68
	Age*	1.08 (1.04--1.12)	<0.001		
	Gender (ref.: woman)	0.89 (0.25--3.19)	0.86		
2	Disease duration*	1.01 (1.00--1.02)	0.03	286.67	301.82
	2010 EULAR mSCORE	1.04 (0.88--1.23)	0.65		
	Age	1.08 (1.04--1.12)	<0.001		
3	Gender	0.97 (0.30--3.18)	0.96	286.54	301.68
	Disease duration	1.01 (1.00--1.02)	0.03		
	2015/2016 EULAR mSCORE	1.05 (0.90--1.22)	0.55		
4	Age	1.08 (1.04--1.12)	<0.001	284.34	299.48
	Gender	0.89 (0.25--3.19)	0.86		
	Disease duration	1.01 (1.00--1.02)	0.03		
5	QRISK3	1.03 (0.99--1.07)	0.10	278.86	293.99
	Age	1.05 (0.99--1.10)	0.09		
	Gender	0.85 (0.30--2.44)	0.77		
6	Disease duration	1.01 (1.00--1.03)	0.02	285.67	300.82
	Carotid plaque	5.25 (1.41--19.5)	0.01		
	Age	1.05 (1.02--1.09)	0.006		
7	Gender	1.02 (0.38--2.73)	0.96	285.90	301.05
	Disease duration	1.02 (1.00--1.03)	0.005		
	cIMT (continuous)	4.90 (0.30--79.7)	0.26		
8	Age	1.07 (1.03--1.11)	0.001	285.90	301.05
	Gender	1.03 (0.38--2.80)	0.95		
	Disease duration	1.01 (1.00--1.02)	0.03		
9	cIMT > 0.9	1.66 (0.62--4.41)	0.31	280.65	299.57
	Age	1.08 (1.04--1.12)	<0.001		
	Gender	1.09 (0.40--2.92)	0.87		
10	Disease duration	1.01 (1.00--1.03)	0.02	287.52	306.46
	Carotid plaque	5.21 (1.40--19.4)	0.01		
	2015/2016 EULAR mSCORE	1.04 (0.89--1.20)	0.64		
11	Age	1.05 (1.01--1.09)	0.02	278.72	297.62
	Gender	0.86 (0.25--3.00)	0.81		
	Disease duration	1.02 (1.01--1.03)	0.005		
12	Carotid plaque	5.13 (1.36--19.3)	0.02	287.70	306.64
	QRISK3	1.03 (0.99--1.07)	0.12		
	Age	1.02 (0.97--1.08)	0.39		
13	Gender	0.80 (0.28--2.26)	0.68	287.52	306.46
	Disease duration	1.02 (1.00--1.03)	0.005		
	cIMT (continuous)	4.40 (0.26--74.6)	0.31		
14	2015/2016 EULAR mSCORE	1.03 (0.89--1.20)	0.69	287.70	306.64
	Age at ECO	1.07 (1.03--1.11)	<0.001		
	Gender	0.89 (0.25--3.16)	0.85		
15	Disease duration	1.01 (1.00--1.02)	0.02	287.70	306.64
	cIMT > 0.9	1.61 (0.60--4.31)	0.35		
	2015/2016 EULAR mSCORE	1.04 (0.89--1.20)	0.65		
16	Age	1.07 (1.03--1.11)	<0.001	287.70	306.64
	Gender	0.91 (0.25--3.24)	0.88		
	Disease duration	1.01 (1.00--1.03)	0.02		

* At the time of CV risk and carotid US assessment.

Discussion

CV risk stratification is of pivotal importance in patients with RA due to the increased risk of CV disease. Several non-invasive techniques are available to determine the presence of subclinical atherosclerosis in patients with RA. [17] The combined assessment of cIMT and plaques by carotid US is considered of potential interest to identify RA patients at high risk of CV events. [17] However, the number of studies aimed to determine the prognostic outcome using carotid US are scarce. With respect to this, we previously performed a prospective study on a series of 47 patients with RA. At the time of recruitment none of them had traditional CV risk factors or CV disease. After 5 years of follow-up since the carotid US assessment 17 had suffered CV events. In this small series cIMT was found to predict

CV events [18]. Patients who experienced CV events had greater baseline cIMT than those who did not have CV events (1.01 ± 0.16 mm versus 0.74 ± 0.12 mm) [18]. None of the patients with cIMT less than 0.77 mm had CV events. However, 6 of the 10 patients with cIMT greater than 0.91 mm experienced CV events. The area under the receiver operating characteristic curve (AUC) was 0.93. Interestingly, the presence of carotid plaques yielded similar results with an AUC of 0.90 [18]. More recently, Ikeda *et al.* supported the potential role of cIMT as a predictor of CV events in a series of 138 patients with RA [19]. However, in our present study that encompassed a larger series of patients with RA we could not confirm the implication of cIMT as a predictor of future CV events in patients with RA. It is possible that higher concern among rheumatologists on tight control of the disease and better management of traditional CV risk

factors in recent years may account for these contradictory results. However, this controversy on the implication of the measurement of cIMT as a predictor of CV events is not new as it was also raised by the experts who participated in the 2013 American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) guidelines on the evaluation of CV disease risk [20]. They did not recommend using cIMT for the assessment of the risk for the first CV event [20]. The reason for that was based on the results from a meta-analysis in which cIMT was associated with future CV events in the general population. However, such a meta-analysis did not disclose an additional predictive value for CV events when results of cIMT were added to the Framingham Risk [21].

Of special relevance was the study conducted by Evans *et al.*, who prospectively evaluated 599 patients with RA without a history of acute coronary syndrome after undergoing carotid US. Patients with no atherosclerotic plaque showed a new incidence of acute coronary syndrome of 1.1 per 100 patient-years and those with unilateral and bilateral atherosclerotic plaques had acute coronary syndrome incidence rates of 2.5 and 4.3, respectively [22]. Similar results were found in a retrospective analysis of 105 patients with new-onset, treatment-naïve RA [23]. Bilateral atherosclerotic plaque was associated with a HR of 6.3 of developing acute coronary syndrome compared to patients without atherosclerotic plaque [23].

A prospective cross-sectional, observational study that included 103 patients with RA and 106 controls showed that bilateral carotid plaques were found more than twice in RA (15.5%) than controls (6.6%). Unilateral carotid plaques were more common in either side evaluated. The prevalence of increased cIMT was also found higher in patients with RA either in both sides [24]. In keeping with these findings, we already reported an increased cIMT and augmented frequency of plaques in Spanish RA patients when compared with matched controls [25]. In the present study, the presence of plaques conferred an increased risk of CV events and death in patients with RA after 5 years of follow-up. However, this increased risk of CV events and death was similar in patients with unilateral or bilateral plaques. According to that, we feel that the presence of plaque by itself may be a marker of severe atherosclerotic disease and, consequently, very high risk of a CV event.

Clinical assessment of CV risk in patients with RA was performed by Wah-Suarez using seven calculators and carotid US measurement of cIMT and plaque in 97 patients 40 to 75 years old [26]. In this study the tests with the highest sensitivity for cIMT were the Framingham BMI, Framingham lipids, ACC/AHA 2013, and QRISK2. However, for the presence of carotid plaque the highest sensitivity was in QRISK2, SCORE, and ACC/AHA 2013 [26]. In the present study we performed a comparative analysis between the QRISK3 and the 2015/2016 EULAR mSCORE in our cohort of patients with RA. We observed that the QRISK3 showed higher sensitivity to identify high or very high CV risk RA patients than the 2015/2016 EULAR mSCORE.

In conclusion, the present study supports the claim that carotid plaques are good predictors of CV events and death in the follow-up of patients with RA. The predictable capacity of the QRISK3 was higher than that of the 2015/2016 EULAR mSCORE in these patients. In this regard, the modified EULAR SCORE system, which was proposed as a means to improve CV risk stratification, proved to be less useful in patients with RA prospectively evaluated for at least 5 years. Combination of risk charts and non-invasive surrogate markers along with new biomarkers may help us to identify those patients with RA who may benefit of intensive therapy to achieve reduction of CV disease.

Contributors AC performed the US study, recruited patients for the study, contributed to the elaboration of the protocol of study, helped in the interpretation of data and in the elaboration of the manuscript. NV-R contributed to the elaboration of the protocol of study, helped in the interpretation of data, performed the prospective follow-up of the patients and the elaboration of the manuscript. JR-G

recruited patients for the study, helped in the interpretation of data and in the elaboration of the manuscript. VP performed the prospective follow-up of the patients and helped in the interpretation of data and in the elaboration of the manuscript. BM-A helped in the interpretation of data and in the elaboration of the manuscript. RB recruited patients for the study and contributed to the elaboration of the manuscript. SC and IF-A helped in the interpretation of data and in the elaboration of the manuscript. JL contributed to the elaboration of the protocol of study, helped in the interpretation of data and the elaboration of the manuscript and performed the statistical analysis. MAG-G recruited patients for the study, contributed to the elaboration of the protocol of study, helped in the interpretation of data and was responsible of the final drafting and elaboration of the manuscript.

Declaration of Competing Interest

Disclosures that might be interpreted as constituting of possible conflict(s) of interest for the study:

Dr. Corrales had consultation fees/participation in company sponsored speakers bureau from AbbVie and Sanofi.

Dr. Castañeda had consultation fees/participation in company sponsored speakers bureau from Lilly and Sanofi

Dr. Ricardo Blanco received grants/research supports from AbbVie, MSD and Roche, and had consultation fees/participation in company sponsored speakers bureau from AbbVie, Pfizer, Roche, Bristol-Myers, Janssen and MSD.

Dr. Miguel A. González-Gay received grants/research supports from AbbVie, MSD and Roche, and had consultation fees/participation in company sponsored speakers bureau from AbbVie, Pfizer, Roche, Celgene, MSD, Novartis and Sanofi.

No financial disclosure declared: Dr. Vegas-Revenge, Dr. Rueda-Gotor, Ms. Virginia Portilla, Dr. Atienza-Mateo, Dr. Ferraz-Amaro and Dr. Llorca.

Supplementary materials

Supplementary material associated with this article can be found in the online version at doi:[10.1016/j.semarthrit.2020.03.011](https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2020.03.011).

References

- [1] England BR, Thiele GM, Anderson DR, Mikuls TR. Increased cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: mechanisms and implications. *BMJ* 2018;361:k1036.
- [2] Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Vazquez-Rodriguez TR, Martin J, Llorca J. Endothelial dysfunction, carotid intima-media thickness, and accelerated atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2008;38:67–70.
- [3] Crowson CS, Rollefstad S, Ikeda E, et al. Impact of risk factors associated with cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2018;77:48–54.
- [4] López-Mejías R, Castañeda S, González-Juanatey C, Corrales A, Ferraz-Amaro I, Genre F, et al. Cardiovascular risk assessment in patients with rheumatoid arthritis: The relevance of clinical, genetic and serological markers. *Autoimmun Rev* 2016;15:1013–30.
- [5] Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Lopez-Diaz MJ, Piñeiro A, Garcia-Porrúa C, Miranda-Fillioy 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.
- [6] 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.
- [7] Corrales A, Parra JA, González-Juanatey C, Rueda-Gotor J, Blanco R, Llorca J, 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.
- [8] Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24:987–1003.
- [9] Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, 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.
- [10] Peters MJ, Symmons DP, Mc Carey D, Dijkmans BA, 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.
 - [11] Fent GJ, Greenwood JP, Plein S, Buch MH. The role of non-invasive cardiovascular imaging in the assessment of cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: where we are and where we need to be. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1169–75.
 - [12] Hippisley-Cox J, Coupland C, Brindle P. Development and validation of QRISK3 risk prediction algorithms to estimate future risk of cardiovascular disease: prospective cohort study. *BMJ* 2017;357:j2099.
 - [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. *Arthritis Rheum* 2010;62:2569–81.
 - [15] Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, 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.
 - [16] Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, Heslinga M, McInnes IB, Peters MJ, et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis* 2017;76:17–28.
 - [17] Kerekes G, Soltész P, Nurmohamed MT, Gonzalez-Gay MA, Turiel M, Végh E, et al. Validated methods for assessment of subclinical atherosclerosis in rheumatology. *Nat Rev Rheumatol* 2012;8:224–34.
 - [18] 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.
 - [19] Ik Dahl E, Rollefstad S, Wibetoe G, Olsen IC, Berg IJ, Hisdal J, et al. Predictive value of arterial stiffness and subclinical carotid atherosclerosis for cardiovascular disease in patients with Rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2016;43:1622–30.
 - [20] Goff Jr DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino Sr RB, Gibbons R, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2935–59.
 - [21] van den Oord SC, Sijbrands EJ, ten Kate GL, van Klaveren D, van Domburg RT, van der Steen AF, et al. Carotid intima-media thickness for cardiovascular risk assessment: systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis* 2013;228:1–11.
 - [22] 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.
 - [23] Ajeganova S, de Faire U, Jogestrand T, Frostegård J, Hafström I. Carotid atherosclerosis, disease measures, oxidized low-density lipoproteins, and atheroprotective natural antibodies for cardiovascular disease in early rheumatoid arthritis—an inception Cohort study. *J Rheumatol* 2012;39:1146–54.
 - [24] Wah-Suarez MI, Galarza-Delgado DA, Azpiri-Lopez JR, Colunga-Pedraza IJ, Abundis-Marquez EE, Davila-Jimenez JA, et al. Carotid ultrasound findings in rheumatoid arthritis and control subjects: a case-control study. *Int J Rheum Dis* 2019;22:25–31.
 - [25] Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Testa A, Revuelta J, Garcia-Porrúa C, Gonzalez-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.
 - [26] Wah-Suarez MI, Galarza-Delgado DA, Azpiri-Lopez JR, Colunga-Pedraza IJ, Cardenas-de la Garza JA, Vera-Pineda R, et al. The best cardiovascular risk calculator to predict carotid plaques in rheumatoid arthritis patients. *Clin Rheumatol* 2018;37:2373–80.

V. DISCUSIÓN FINAL

La estratificación adecuada del RCV es un tema de gran importancia en pacientes con AR, debido al mayor riesgo de enfermedad CV observado en esta población (32). Aun así, hoy en día, la estrategia y las herramientas para identificar a los pacientes con AR y RCV alto/muy alto están lejos de estar completamente establecidas.

En la población general de los países desarrollados, la enfermedad CV es la primera causa de morbilidad y su prevención es uno de los principales retos de la salud pública (53,165).

En pacientes con AR, la mortalidad está aumentada respecto a la población general. Este exceso de mortalidad se debe principalmente al aumento de los eventos CV que se asocian a la AR (40,53). En un estudio prospectivo, la tasa de incidencia de eventos cardiovasculares mortales y no mortales a 3 años fue del 9% en pacientes con AR y del 4,3% en el resto de la población (53). Sin embargo, entre los pacientes con AR los fallecimientos por infecciones, neoplasias y afectación pulmonar han sido más frecuentes en los últimos 6 años (3,166–169).

Los pacientes con AR de inicio tienen un riesgo de infarto de miocardio a 10 años comparable a los pacientes con DM y superior a lo observado en la población general (170). Los estudios realizados hasta el momento pueden demostrar la influencia de la AR en la aterosclerosis acelerada, y en el desarrollo de ECV a una edad precoz (100,171). En la última década parece haber una tendencia a la disminución de la mortalidad CV en la AR (172,173), probablemente por el control más estricto de la inflamación (174,175) debido a diferentes terapias como el metotrexato (176–181) y la terapia biológica (77,175,178,182,183).

Pocos estudios han investigado el efecto de los tratamientos antirreumáticos sobre la morbilidad CV y sobre marcadores subrogados de mortalidad CV (GIMc y placa carotídea). Los fármacos anti-TNF, en estudios longitudinales, se han asociado significativamente con reducción del riesgo de todos los ECVs y subtipos (77,178,184). Además, los anti-TNF han demostrado una disminución significativa del GIMc en pacientes tratados tanto en terapia combinada con el metotrexato (185) como en monoterapia (186). El uso de metotrexato disminuye la aparición de eventos CV e infarto de miocardio (176,178,179) y se asocia a menor GIMc (180). Los AINEs y los corticosteroides se relacionan con un aumento del riesgo

de eventos CV (178). En una revisión sistemática y metaanálisis de 11 estudios longitudinales publicados en 2013 (abarcaron el período de 1955 a 1995 e incluían cinco países: España, Suecia, Reino Unido, Estados Unidos y Países Bajos) con un total de 51.819 pacientes con AR, concluyeron que en las últimas décadas la mortalidad ha disminuido entre los pacientes con AR, pero sigue siendo más alta que en la población general (171,187).

En nuestro estudio prospectivo de mortalidad (153), después de un seguimiento de más de 6 años y de 1984,25 pacientes-año, 23 pacientes habían muerto (4 debido a ECV [1 caso de infarto de miocardio fatal, 2 con insuficiencia cardíaca y 1 con disección aórtica], 5 por neoplasias malignas, 8 por infecciones y los 6 pacientes restantes por otras causas). La tasa lineal de mortalidad fue de 1,16/100 pacientes-año (IC 95%: 0,74 - 1,73). Por tanto, en este estudio (153), las causas de mortalidad fueron por orden de frecuencia: infecciones, neoplasias y ECV. Aunque la población incluida, la mortalidad y el tiempo de seguimiento no eran suficientes para sacar conclusiones definitivas, parece adivinarse un cambio de tendencia de las causas de mortalidad, siendo desplazada la enfermedad CV como primera causa. Aun así, los ECV siguen persistiendo entre las principales causas de muerte en la AR.

El descenso de la mortalidad CV en la AR es un objetivo primordial. Para ello es preciso una detección precoz de los pacientes con AR y RCV alto/muy alto, con el fin de instaurar un tratamiento preventivo precoz de la enfermedad CV. Pero, a fecha de hoy, no hay ninguna herramienta establecida para la estratificación adecuada del RCV en pacientes con AR (92,188–190).

Los objetivos y herramientas de clasificación del RCV podrían establecerse de acuerdo con las recomendaciones para la población general, pero se ha demostrado que los algoritmos de RCV clásicos aprobados para la población general (SCORE, Framingham, Reynolds) a menudo subestiman el RCV real de los pacientes con AR (91,97,102,115,118,131,191).

El índice SCORE (84), utilizado en Europa para determinar el RCV en la población general, es válido, pero presenta una baja sensibilidad, y clasifica a la mayor parte de la población como RCV moderado (159). Esta herramienta (84) sólo tiene en

cuenta FRCV clásicos: edad, sexo, tensión arterial, colesterol total (y HDL-C) y hábito tabáquico.

A la hora de estimar el RCV en cada individuo mediante SCORE, el segmento más amplio de la población adulta del mundo occidental, se incluye en la categoría de RCV moderado (83,192). En este grupo de riesgo moderado se produce finalmente el mayor número de ECV en valores absolutos (83,192).

El índice SCORE no incluye en su determinación factores relacionados con la inflamación en general ni con la AR en particular, y usualmente infraestima el RCV de los pacientes con AR (91,97,102,131,191).

En estudios previos de nuestro grupo (131) la aplicación del índice SCORE clasificó a la mayor parte de la población con AR como RCV moderado, similar e incluso en una mayor proporción que en la población general.

Para reducir la infraestimación del RCV al utilizar el índice SCORE en los pacientes con AR, se han aplicado las modificaciones propuestas por EULAR en 2016 (92), utilizando el $mSCORE_{EULAR\ 2016}$. Sin embargo, con el $mSCORE_{EULAR\ 2016}$ no se mejora significativamente la estratificación del RCV, como se ha demostrado en estudios previos (131,153).

En los últimos años se han desarrollado otros índices de predicción de RCV, entre los que se encuentra el QRISK3 (87). Este índice no precisa readaptación para la población con AR, ya que esta situación ya está incluida en su determinación. El algoritmo QRISK3 no ha sido evaluado en pacientes españoles con AR, pero se ha observado que la versión previa (QRISK2) sobreestimaba el RCV en pacientes con AR (89).

Ninguno de los algoritmos mencionados ($mSCORE_{EULAR}$ y QRISK3) valora el grado de actividad inflamatoria sistémica en el momento de evaluar el RCV de una persona con AR, ya que no tiene en cuenta las variables de actividad de la enfermedad.

En un estudio de pacientes con AR (164) se ha evaluado la relación de siete calculadoras de RCV y la presencia de placa mediante US carotídea. Las pruebas con mayor sensibilidad para la detección de placa fueron el QRISK2, el SCORE, y la guía de ACC/AHA de 2013 (164).

El objetivo del 3º trabajo de la tesis doctoral (193) era investigar la capacidad de los 2 índices de estimación de RCV más ampliamente utilizados en Europa, QRISK3 y mSCORE_{EULAR} (tanto de forma individual como combinada), para identificar pacientes con AR y placas carotídeas. Esto tiene importancia, para intentar mejorar la especificidad y la rentabilidad (coste-efectividad) para identificar a pacientes con AR y RCV alto/muy alto, sobre todo en el caso de no disponer equipo de US. Se realizó un estudio transversal (193), monocéntrico, en una gran serie de 865 pacientes con AR, sin eventos CV previos ni DM ni insuficiencia renal crónica.

Tras aplicar los dos algoritmos, observamos que la evaluación combinada de QRISK3 y mSCORE_{EULAR 2016} presenta una alta sensibilidad para detectar la presencia de placas carotídeas (193), mayor que la observada con cada índice individualmente. Sin embargo, los efectos de ambos algoritmos no se multiplican por cada uno de ellos. Aunque las dos herramientas son válidas en su combinación, en este estudio, el QRISK3 presenta mayor sensibilidad que el mSCORE_{EULAR 2016} para identificar a pacientes con AR y RCV alto o muy alto (193). Por tanto, este trabajo (193) demuestra que el uso combinado de QRISK3 y mSCORE_{EULAR 2016} puede proporcionar información útil para detectar pacientes con RCV muy alto.

En este mismo sentido en el 4º trabajo de esta tesis (153), también se demostró que el QRISK3 tiene mayor sensibilidad que el mSCORE_{EULAR 2016} para identificar los pacientes con AR y RCV alto/muy alto en función de los resultados de la evaluación carotídea por US. La reclasificación de pacientes del grupo de RCV bajo y moderado a RCV muy alto fue menor con QRISK3 que con mSCORE_{EULAR 2016} (35 con QRISK3 vs 146 con mSCORE_{EULAR 2016}) (153). Además, hemos demostrado (153) que la presencia de placas carotídeas predice el desarrollo de eventos CV en pacientes con AR en un seguimiento prospectivo durante 5 años.

Sin embargo, la evaluación de la carótida mediante US no está generalizada en todas las consultas ambulatorias de reumatología. Por tanto, cuando los marcadores subrogados no invasivos como la US no están disponibles, podría plantearse el uso combinado de ambos algoritmos de RCV (mSCORE_{EULAR} y QRISK3) en pacientes con AR para identificar a individuos con RCV alto/muy alto.

Cada vez hay un mayor consenso en el uso de una combinación de índices de evaluación de RCV y métodos no invasivos que son marcadores subrogados de mortalidad, para mejorar la identificación de pacientes con AR con RCV alto/muy alto, que a su vez pueden beneficiarse de terapia más intensiva para conseguir una reducción de la enfermedad CV (37,39,129,130).

En un intento de mejorar la identificación de pacientes con RCV alto/muy alto, se ha propuesto el uso de la US carotídea para determinar el valor de GIMc y la presencia de placa carotídea, como marcadores de aterosclerosis subclínica y que son a su vez marcadores subrogados de mortalidad CV (39). Sin embargo, en la AR el número de estudios destinados a determinar el resultado pronóstico mediante la US carotídea son escasos.

El GIMc ha demostrado ser un predictor independiente de ECV en la población general, tanto en adultos asintomáticos de edad media como avanzada (103,104,120). Además, ha demostrado ser válido en la reestratificación del RCV en población general y pacientes dislipémicos (127,194,195). En general, la medida de GIMc es razonable para la evaluación del RCV en individuos asintomáticos con RCV moderado (120,196). La medición de GIMc está indicada en individuos sin enfermedad coronaria conocida con RCV moderado, edad avanzada o síndrome coronario metabólico (127).

En los pacientes con AR, se ha encontrado un aumento del GIMc y de placas carotídeas respecto a la población sana (70,105). Incluso en series de pacientes pequeñas, se ha encontrado que el GIMc predice la posible aparición de eventos CV (124), pero no se ha llegado a demostrar de forma definitiva la relación del grosor del GIMc con la aparición de ECV (105,124,125,153).

En nuestros estudios prospectivos, el valor de GIMc basal más alto, se relacionó con el desarrollo de nuevas placas carotídeas en el seguimiento (197). Sin embargo, en el cuarto estudio de esta tesis (153), con una serie más amplia que las descritas previamente, no se pudo confirmar que el GIMc esté implicado como predictor de futuros ECV.

Aunque, esta controversia sobre la implicación de la medición del GIMc como predictor de eventos CV no es nuevo. Los expertos que participaron en el Colegio Americano de Cardiología/ American Heart Association (ACC/AHA) de 2013 ya

plantearon las dudas sobre el uso del GIMc al evaluar el riesgo de enfermedad CV (161). Finalmente, no recomendaron el uso del GIMc para la evaluación del riesgo del primer ECV (161) porque en un metaanálisis en población general, aunque GIMc se asoció a futuros ECV no reveló una predicción adicional al del algoritmo de Framingham (162).

Otra marcador subrogado de mortalidad cardiovascular es la presencia de placa carotídea (119) y su detección determina un RCV muy alto (98,99). La placa carotídea es un predictor independiente de mortalidad cardiovascular coronaria y cerebrovascular, tanto en la población general (104) como en la población con AR (122).

La presencia de placas carotídeas ha demostrado ser buen predictor de episodios CV en los grupos de RCV bajo e intermedio (120), y es mejor predictor de ECV que el GIMc (73,104).

En series pequeñas de pacientes con AR, se ha encontrado que la presencia de placas carotídeas predice la posible aparición de eventos CV (70). En estudios prospectivos de series amplias de pacientes con AR (73,163), la presencia de placa se relacionó con un aumento de la incidencia de síndrome coronario agudo, y esta incidencia era muy superior si la placa era bilateral (73,163). Incluso se postula que las medidas cuantitativas de las placas, como el número total, el grosor, el área y la evaluación tridimensional del volumen parecen ser progresivamente más sensibles para predecir el RCV que la mera evaluación de la presencia de placa (104). Estas mediciones proporcionan un valor adicional al SCORE y al QRISK3, sobre todo en el grupo de riesgo moderado a la hora de predecir ECV (194).

Teniendo en cuenta estos datos, en el cuarto trabajo (153), nos planteamos investigar si la evaluación de mSCORE_{EULAR}, QRISK3 y US carotídea son predictores útiles de ECV y muerte en una cohorte de AR sin ECV previos. Para ello se seleccionó un grupo de pacientes con AR que se siguieron durante 5 años (153). Se estudió (153) si las siguientes variables basales son predictoras de evento CV y muerte en estos pacientes: sexo, edad, duración de la enfermedad, mSCORE_{EULAR} 2010, mSCORE_{EULAR} 2016, QRISK3 y hallazgos de la US carotídea (placas carotídeas y GIMc). Se realizaron tres análisis de supervivencia (153):

muerte de cualquier causa, cualquier evento CV importante, y combinación de evento CV mayor o muerte por cualquier causa.

Después de un seguimiento de más de 1900 pacientes-año (153), 23 pacientes habían muerto (tasa lineal de mortalidad de 1,16/100 pacientes-año, [IC 95%: 0,74-1,73]), 27 pacientes habían experimentado un evento CV (tasa lineal de eventos CV de 1,42/100 pacientes-año, [IC del 95%: 0,94-2,06]) y 44 pacientes sufrieron un evento CV y/o habían muerto (tasa lineal de eventos CV o mortalidad de 2,31/100 pacientes-años [IC del 95%: 1,69-3,09]).

En los tres análisis de supervivencia (153), después del ajuste por edad, sexo y duración de la enfermedad, el mejor predictor de desenlace fue el modelo que incluía placas carotídeas y, en segundo lugar, el modelo que incluía placas carotídeas y QRISK3. Concretamente, los datos eran los siguientes (153), en el caso de desenlace de muerte (modelo con placa: HR: 6,10 [IC del 95%: 0,74-50,0]; $p = 0,09$, modelo con placas carotídeas y QRISK3 [HR para placas carotídeas: 6.12 [IC del 95%: 0,74-50,5]; $p = 0,09$ y HR para cada 1% de QRISK3: 1,03 [IC del 95%: 0,99-1,07], $p = 0,11$], respectivamente), en el caso de cualquier evento CV como desenlace (modelo con placas carotídeas: HR:5,25 [IC del 95%:1,41-19,50]; $p = 0,01$, modelo con placas carotídeas y QRISK3 HR para placas carotídeas: 5,13 [IC del 95%: 1,36-19,3]; $p = 0,02$ y HR para cada 1% en QRISK3: 1,03 [IC del 95%: 0,99-1,07], $p = 0,12$, respectivamente) y en el caso evento CV o muerte como desenlace (modelo con placas carotídeas HR: 5,25 [IC del 95%: 1,75-16,40]; $p = 0,003$, modelo con placas carotídeas y QRISK3 HR para placas carotídeas: 5,26 [IC del 95%: 1,71-16,2]; $p = 0,004$ y HR para cada 1% de QRISK3: 1,03 [IC del 95%: 1,00-1,06], $p=0,009$, respectivamente).

Sin embargo, ninguno de los modelos que incluían mSCORE_{EULAR 2010}, mSCORE_{EULAR 2016} y GIMc demostraron un valor predictivo en los 3 análisis de supervivencia (eventos CV, mortalidad o ambas) (153).

Por tanto, tras estudiar las diferentes variables definidas previamente y realizar los 3 análisis de supervivencia (153), se demostró que la presencia de placa carotídea confiere mayor riesgo de ECV y muerte después de 5 años de seguimiento. Sin embargo, a diferencia de otros trabajos comentados previamente (73,163) , el mayor riesgo de ECV y muerte fue similar en pacientes con placa unilateral o

bilateral. De acuerdo con esto último, consideramos que la presencia de placa carotídea por sí misma es un marcador subrogado de enfermedad aterosclerótica grave y, en consecuencia, predispone a un riesgo muy elevado de ECV.

Además, en este trabajo (153), otros factores que han demostrado influencia en el desarrollo de ECV o muerte, junto a la presencia de placa, fue la duración de la enfermedad y el valor de QRISK3.

En conclusión, nuestro estudio (153) apoya la teoría de que las placas carotídeas son buenas predictoras de ECV y de muerte en el seguimiento de pacientes con AR. Además, la capacidad del QRISK3 para predecir el RCV en estos pacientes es superior a la del mSCORE_{EULAR}. En este sentido, el cálculo mSCORE_{EULAR}, que se propuso como alternativa para mejorar la estratificación del RCV, resulta ser menos útil en pacientes con AR evaluados prospectivamente durante al menos 5 años. Por lo tanto, la combinación de algoritmos de RCV, marcadores subrogados no invasivos y nuevos biomarcadores podrían ayudarnos a identificar a aquellos pacientes con AR que pueden beneficiarse de una terapia más intensa dirigida a reducir los ECV en esta población.

La elevada incidencia de enfermedad CV en pacientes con AR, es debida, no sólo a la mayor prevalencia de FRCV tradicionales (198,199), sino que es consecuencia de un efecto combinado de estos factores clásicos, de factores de RCV no clásicos, de factores genéticos (14,15) y de la inflamación crónica (36,37,39,154,156,165,200–204). El estado de inflamación crónico potencia el papel de los factores de RCV clásicos (45), de tal forma que los marcadores inflamatorios crónicos se asocian de forma independiente con la mortalidad y la morbilidad cardiovascular en la AR (14,69,74,83,205).

Además, las condiciones socioeconómicas (189) y fármacos utilizados para tratar la inflamación (como AINEs, corticosteroides, metotrexato, terapias biológicas) (92,167,178,180,186) pueden tener un impacto adicional sobre el RCV de pacientes con AR.

De acuerdo con esto, la evaluación integral y el tratamiento de los FRCV tradicionales, de los FRCV no tradicionales y la inflamación crónica deben formar parte de la atención de rutina del paciente con artritis reumatoide (36,201).

Teniendo en cuenta todas estas premisas, el objetivo de nuestro primer trabajo (206) fue determinar, en un estudio transversal de 1279 pacientes, si los hallazgos específicos de la enfermedad (sobre todo factores relacionados con la actividad inflamatoria) y los factores de RCV tradicionales se correlacionaban con la reclasificación del RCV en pacientes con AR, determinados por el cálculo del índice SCORE y la US carotídea.

En este estudio (206) confirmamos algunos hallazgos de trabajos previos de nuestro grupo (102,131), como es que en pacientes con AR la reclasificación del RCV es muy común tras el estudio de US carotídea. Por otra parte, comprobamos que la actividad de la enfermedad se correlaciona con la presencia de placa carotídea y por tanto con la reclasificación a un grupo de RCV muy alto (206). Además, en este trabajo (206) también se definen varios predictores que se pueden utilizar en la práctica clínica habitual para la identificación de pacientes con una alta probabilidad de ser reclasificados.

El papel de la US carotídea, su alta frecuencia de reclasificación del RCV y la influencia de la actividad inflamatoria, también ha sido estudiado en otras enfermedades inflamatorias, como la espondiloartritis axial (145), la artritis psoriásica (146) y el lupus eritematoso sistémico (147). El hecho de que la AR comparta con estas enfermedades inflamatorias una mayor frecuencia de reclasificación del RCV, sugiere que está influenciada por la actividad inflamatoria o el daño sistémico que ejercen estos trastornos. Por tanto, el índice SCORE no parece el instrumento más eficaz para evaluar el RCV en estos pacientes, en parte porque el componente inflamatorio no está reflejado en la determinación del RCV por el SCORE.

En nuestro estudio (206), se observó una influencia en la reclasificación del RCV tanto de FRCV clásicos (edad, dislipemia, hipertensión), como de datos relacionados con la AR, como son factores inmunológicos (FR, APCC) y factores relacionados con la actividad inflamatoria (DAS28-VSG).

Tanto el FR como el APCC se asociaron independientemente con la reclasificación. Ya en estudios previos (149,150) se había demostrado el papel de la alteración de la inmunidad por autoanticuerpos en la etiología de la enfermedad CV en la AR, ya que la presencia de FR y APCC son predictores significativos de eventos CV y mortalidad. Nuestros resultados reflejan que probablemente los

pacientes con FR y el APCC son un subgrupo con mayor actividad de la enfermedad, y que por lo tanto son más proclives a ser reclasificados.

En nuestro trabajo (206) la presencia de dislipemia se relacionó con una elevada probabilidad de reclasificación, a pesar de que en la AR el aumento de la actividad de la enfermedad se asocia a una disminución de los niveles séricos de lípidos (*Paradoja lipídica*) (54). La asociación entre niveles elevados de lípidos y eventos CV se encuentra tanto en la población general como en los pacientes con AR (206).

En este mismo estudio (206), un modelo predictivo que incluía edad (mayor o igual a 54 años), dos factores de RCV tradicionales (dislipemia e hipertensión), y DAS28-VSG (superior o igual a 2,6), fue capaz de mostrar una alta discriminación para la reclasificación.

Según nuestros resultados (206), la adición de estas variables predictoras al SCORE arrojó una discriminación superior a la del modelo SCORE en solitario, sólo en el grupo de pacientes con RCV bajo o moderado por SCORE (< 5%). Sin embargo, el efecto de tamaño de esta mejoría fue pequeña y no se alcanzó significación estadística (206). En cambio, IRN y MID fueron significativos para la mejora de la predicción (206).

El hecho de que nuestro modelo predictivo (206) incluya una variable relacionada con la actividad de la enfermedad, y no sólo FRCV, apoya el concepto de que la reclasificación también está influenciada por factores asociados con la enfermedad y no solo por los FRCV tradicionales.

De acuerdo con todo lo expuesto previamente, creemos que las variables seleccionadas (edad, dislipemia, HTA y DAS28-VSG) podrían utilizarse en la práctica clínica habitual para elegir a aquellos pacientes que podrían ser subsidiarios de realizar un estudio US carotídeo, ya que son los pacientes que más probablemente serían reclasificados.

Aunque la evidencia de relación entre la AR y la enfermedad CV es extensa, la literatura con estudios prospectivos sobre este tema es muy limitada.

Ciertos tratamientos para la AR, en particular el uso generalizado de metotrexato (176–181) y de la terapia biológica con anti-TNF (77,178,182,183,207), previenen el desarrollo de enfermedad CV. Estos hallazgos sugieren que reducir la carga inflamatoria e inducir la remisión de la enfermedad puede tener un efecto favorable en el RCV de los pacientes con AR. Sin embargo, no hay estudios prospectivos a largo plazo que unan directamente la actividad de la enfermedad con el desarrollo posterior de la enfermedad CV.

En el segundo trabajo (197) de esta tesis, hemos seguido prospectivamente a un grupo de pacientes con AR, en los cuales se descartó la presencia de placa carotídea al inicio del estudio e intentamos establecer qué características basales de los pacientes con AR eran predictores del desarrollo de nuevas placas carotídeas, entre ellas principalmente los datos de inflamación y actividad basal de la enfermedad. En el estudio se incluyeron 160 pacientes consecutivos con AR y sin placa carotídea basal con un período medio de seguimiento de 6 años. Hasta el 41% de los pacientes desarrollaron placa carotídea (197). Al comparar los grupos de pacientes con y sin placa carotídea final (197), se observó que los factores basales predictores de desarrollo de placa carotídea en el seguimiento fueron la edad, la presencia de diabetes, los niveles de colesterol total y LDL-Colesterol y GIMc más alto al inicio.

Con respecto a los datos relacionados con la enfermedad, se demostró que la actividad basal de la enfermedad predice el desarrollo de placa carotídea. Así, cuando el DAS28-PCR basal se analizó como variable ordinal, los pacientes que tenían una actividad de la enfermedad moderada o alta al inicio del estudio tenían el doble de riesgo de desarrollar placa carotídea en comparación con los que estaban en la categoría de remisión, incluso después del análisis multivariable ajustado para los factores de RCV tradicionales (OR 2,26 [IC del 95%: 1,02–5,00], $p = 0,044$) (197).

Ya en estudios poblacionales extensos previos, se ha demostrado que la mortalidad de la AR se correlaciona con la actividad de la enfermedad (148,208) y que la reducción del índice de actividad de la AR durante una mediana de 2,7 años disminuye la tasa de eventos CV (154). También se ha demostrado que las características basales de la AR predicen de forma independiente los eventos CV en una cohorte de pacientes seguidos una media de 22 meses (38), de tal

manera que el modelo de predicción de eventos CV, mejora significativamente cuando los marcadores de severidad de la AR se añaden al mismo modelo que sólo incluía factores de RCV clásicos (38). En otro estudio prospectivo, el valor medio de DAS28 en el tiempo, se asoció de forma significativa con enfermedad CV, después de ajustar por factores de confusión (155).

A diferencia de estos estudios, nuestro trabajo presenta un tamaño muestral relativamente pequeño y utilizó la presencia de placa carotídea como desenlace final y no la presencia de eventos cardiovasculares (197). Sin embargo, debemos señalar que el seguimiento de nuestra serie fue considerablemente más largo llegando hasta los 6 años. A pesar de estas diferencias, nuestro trabajo sigue estando en consonancia con los estudios previamente mencionados. Además, en nuestro estudio prospectivo de 327 pacientes con AR seguidos durante más de 5 años, hemos demostrado que la presencia de placa carotídea predice el riesgo de eventos CV y muerte en los pacientes con AR(153).

Dado que una actividad elevada de la enfermedad predice el desarrollo de placa carotídea, y que ésta a su vez predice el riesgo de ECV y mortalidad, podemos suponer que la actividad de la AR puede conducir a un aumento de la aterosclerosis subclínica, que eventualmente produce un incremento en la incidencia de ECV en pacientes con AR y una alta actividad de la enfermedad.

En línea con lo anterior, en un estudio previo, se demostró que la magnitud y cronicidad de la respuesta inflamatoria evaluada por los niveles de PCR en el tiempo (en lugar de por una sola determinación), se correlacionaba directamente con el GIMc, otro marcador subrogado de mortalidad CV (151).

En cambio, en nuestro estudio los niveles séricos basales de PCR por sí solos no tenían capacidad de predicción para el desarrollo de placa carotídea (197). Sin embargo, el grado de actividad de la AR medido mediante el DAS28-PCR si presentaba esta relación (197). Consideramos que esto se debe a que el DAS28-PCR incluye otras variables relacionadas con la inflamación, como la presencia de articulaciones inflamadas y dolorosas.

En nuestro estudio (197), en un análisis estratificado según los grupos de RCV por SCORE, la asociación de la actividad de la AR con el desarrollo de placa sólo se encontró en pacientes con RCV bajo y no en las otras categorías de RCV. Dado

que la enfermedad CV en la AR se ha atribuido a factores de RCV clásicos (tradicionales) y no tradicionales, creemos que los pacientes que tienen menos factores de RCV clásicos son los que están más predispuestos a expresar la influencia de la actividad de la AR sobre la enfermedad CV.

Esto indica que la actividad de la AR contribuye a la aterosclerosis particularmente en aquellos con una pequeña carga de los FRCV tradicionales. En general, estos datos enfatizan la importancia no solo de los FRCV tradicionales, sino también del control de la actividad de la AR en la prevención de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica.

En conclusión, nuestro estudio (197) refuerza la teoría de que la aterosclerosis acelerada en la AR puede ser consecuencia del estado inflamatorio producido por la enfermedad. Por lo tanto, si se controla la actividad de la enfermedad y se logra la remisión en los pacientes con AR, muy probablemente se evitará el desarrollo de aterosclerosis subclínica y como consecuencia la aparición de eventos CV.

Algunos trabajos previos ya habían propuesto la utilización conjunta de índices de RCV y pruebas de imagen que detectan aterosclerosis subclínica y que son marcadores de mortalidad CV (73,91,100,102,105,129). En otros trabajos (209–211) se proponen algoritmos de estratificación de RCV en pacientes con AR, que incluyen FRCV tradicionales y factores clínicos de la AR, como son un índice de actividad de la enfermedad (CDAI), estado funcional, uso de corticosteroides y duración de la enfermedad, aunque estas herramientas aún requieren validación externa.

En nuestro caso, teniendo en consideración los resultados de los estudios de la tesis presente (153,193,197,206), proponemos el siguiente árbol de decisión para intentar clasificar mejor el RCV de los pacientes con AR:

- Si no se dispone de US carotídea, proponemos el empleo combinado QRISK3 y mSCORE_{EULAR} para estratificar el RCV de pacientes con AR (193).
 - En caso de tener que elegir uno, elegiríamos el QRISK3, que presenta una mejor predicción del riesgo de aterosclerosis subclínica

(193) y una mayor predicción de morbilidad CV y mortalidad general (153).

- Si se dispone de US carotídea:
 - Si la disponibilidad de US está limitada: en los paciente que tras la realización de QRISK3 o mSCORE_{EULAR} quedan clasificados con RCV bajo o moderado proponemos la realización de US carotídea en aquellos pacientes que presenten una de las siguientes características: Edad > 54 años, DM, HTA, DM o DAS28-VSG > 2,6 (197,206).
 - Si hay acceso libre al estudio carotídeo, proponemos la realización de US carotídea en todos los pacientes clasificados como RCV bajo o moderado mediante uno de los índices (QRISK3 ó mSCORE_{EULAR}).

Para finalizar, tenemos que indicar algunas limitaciones de nuestros estudios, como por ejemplo el primero (206) y el tercero (193) son estudios transversales, que la presencia de placa no equivale a ECV futuro y que los algoritmos de QRISK3 y SCORE no fueron diseñados para predecir la presencia de placa sino de eventos o mortalidad CV. Sin embargo, en nuestro estudio quedó definido que la presencia de placas carotídeas se asocia con futuros ECV en pacientes con AR (153).

Los trabajos prospectivos presentados (153,197) presentan un seguimiento de poco más de 5 años, cuando los algoritmos de RCV evalúan el riesgo a 10 años. Por ello, hemos diseñado la prolongación del tiempo de seguimiento para valorar lo que sucede a 10 años.

VI. CONCLUSIONES

1. La presencia de placa carotídea es buena predictora de ECV y muerte en la valoración de RCV en pacientes con AR.
2. La evaluación combinada de QRISK3 y mSCORE_{EULAR} muestra una alta sensibilidad para identificar placas carotídeas en pacientes con AR. Aunque, la capacidad predictora de RCV alto/muy alto del QRISK3 es superior a la del mSCORE_{EULAR}.
3. La detección de placas por US carotídea es una técnica útil y de alta sensibilidad para la reestratificación del RCV de pacientes con AR y RCV bajo o moderado mediante los índices QRISK3 o mSCORE_{EULAR}.
4. La edad mayor de 54 años, el diagnóstico de DLP, HTA o DM y una evaluación de DAS28-VSG > 2,6 son predictores de la presencia de placa carotídea en pacientes con AR clasificados como RCV bajo o moderado mediante QRISK o mSCORE_{EULAR} y mejoran la sensibilidad de la US carotídea.
5. El grado de actividad de la AR medido mediante el DAS28-PCR presenta relación con aumento del RCV en aquellos pacientes sin FRCV tradicionales.
6. El valor del GIMc mediante US carotídea no ha demostrado resultados concluyentes a la hora de estudiar el riesgo de un ECV en pacientes con AR.

VII. BIBLIOGRAFÍA

1. Smolen JS, Aletaha D, Barton A, Burmester GR, Emery P, Firestein GS, et al. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016 Oct;388:2023–38.
2. Cajas LJ, Casallas A, Medina YF, Quintana G, Rondón F. Pannus y artritis reumatoide: evolución histórica y fisiopatológica. *Rev Colomb Reumatol*. 2019 Apr 1;26(2):118–28.
3. Figus FA, Piga M, Azzolin I, McConnell R, Iagnocco A. Rheumatoid arthritis: Extra-articular manifestations and comorbidities. *Autoimmun Rev*. 2021 Apr;20(4):102776.
4. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010 Sep;62(9):2569–81.
5. Silva-Fernández L, Macía-Villa C, Seoane-Mato D, Cortés-Verdú R, Romero-Pérez A, Quevedo-Vila V, et al. The prevalence of rheumatoid arthritis in Spain. *Sci Rep*. 2020 Dec 9;10(1):21551.
6. Finckh A, Gilbert B, Hodkinson B, Bae SC, Thomas R, Deane KD, et al. Global epidemiology of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2022 Oct;18(10):591–602.
7. Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA. Incidence and Prevalence of Rheumatoid Arthritis, Based on the 1987 American College of Rheumatology Criteria: A Systematic Review. *Semin Arthritis Rheum*. 2006 Dec 1;36(3):182–8.
8. Carbonell J, Cobo T, Balsa A, Descalzo MA, Carmona L, SERAP Study Group. The incidence of rheumatoid arthritis in Spain: results from a nationwide primary care registry. *Rheumatol Oxf Engl*. 2008 Jul;47(7):1088–92.
9. Reparón-Schuijt CC, van Esch WJ, van Kooten C, Schellekens GA, de Jong BA, van Venrooij WJ, et al. Secretion of anti-citrulline-containing peptide antibody by B lymphocytes in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2001 Jan;44(1):41–7.
10. Klareskog L, Padyukov L, Lorentzen J, Alfredsson L. Mechanisms of disease: Genetic susceptibility and environmental triggers in the development of rheumatoid arthritis. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2006 Aug;2(8):425–33.
11. Okada Y, Wu D, Trynka G, Raj T, Terao C, Ikari K, et al. Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery. *Nature*. 2014 Feb 20;506(7488):376–81.
12. Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ. The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1987 Nov;30(11):1205–13.
13. Farragher TM, Goodson NJ, Naseem H, Silman AJ, Thomson W, Symmons D, et al. Association of the HLA-DRB1 gene with premature death, particularly from cardiovascular disease, in patients with rheumatoid arthritis and inflammatory polyarthritis. *Arthritis Rheum*. 2008 Feb;58(2):359–69.
14. Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Lopez-Diaz MJ, Piñeiro A, Garcia-Porrúa C, Miranda-Filloy JA, et al. HLA-DRB1 and persistent chronic inflammation contribute to cardiovascular events and cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2007 Feb 15;57(1):125–32.

15. Sharma S, Plant D, Bowes J, Macgregor A, Verstappen S, Barton A, et al. HLA-DRB1 haplotypes predict cardiovascular mortality in inflammatory polyarthritis independent of CRP and anti-CCP status. *Arthritis Res Ther*. 2022 Apr 25;24(1):90.
16. Gómez A. Nuevos criterios de clasificación de artritis reumatoide. *Reumatol Clínica*. 2011 Mar 1;6:33–7.
17. Burgers LE, Raza K, van der Helm-van Mil AH. Window of opportunity in rheumatoid arthritis - definitions and supporting evidence: from old to new perspectives. *RMD Open*. 2019 Apr;5(1):1–12.
18. van Nies J a. B, Krabben A, Schoones JW, Huizinga TWJ, Kloppenburg M, van der Helm-van Mil AHM. What is the evidence for the presence of a therapeutic window of opportunity in rheumatoid arthritis? A systematic literature review. *Ann Rheum Dis*. 2014 May;73(5):861–70.
19. 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 Mar;31(3):315–24.
20. Mierau R, Genth E. Diagnosis and prognosis of early rheumatoid arthritis, with special emphasis on laboratory analysis. *Clin Chem Lab Med CCLM*. 2006 Feb 1;44(2):138–43.
21. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med*. 1999 Feb 11;340(6):448–54.
22. van Riel PLCM, Renskers L. The Disease Activity Score (DAS) and the Disease Activity Score using 28 joint counts (DAS28) in the management of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2016 Oct;34(5 Suppl 101):40–4.
23. Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MH, Kalden JR, Emery P, Eberl G, et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatol Oxf Engl*. 2003 Feb;42(2):244–57.
24. Aletaha D, Smolen J. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): a review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2005 Oct;23(5 Suppl 39):100–8.
25. Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum*. 1980 Feb;23(2):137–45.
26. Pincus T, Swearingen CJ, Bergman M, Yazici Y. RAPID3 (Routine Assessment of Patient Index Data 3), a rheumatoid arthritis index without formal joint counts for routine care: proposed severity categories compared to disease activity score and clinical disease activity index categories. *J Rheumatol*. 2008 Nov;35(11):2136–47.
27. Smolen JS. Treat to Target in Rheumatology: A Historical Account on Occasion of the 10th Anniversary. *Rheum Dis Clin North Am*. 2019 Nov;45(4):477–85.
28. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jun;79(6):685–99.

29. Kerschbaumer A, Sepriano A, Smolen JS, van der Heijde D, Dougados M, van Vollenhoven R, et al. Efficacy of pharmacological treatment in rheumatoid arthritis: a systematic literature research informing the 2019 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jun;79(6):744–59.
30. Naz SM, Symmons DPM. Mortality in established rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2007 Oct 1;21(5):871–83.
31. Sokka T, Abelson B, Pincus T. Mortality in rheumatoid arthritis: 2008 update. *Clin Exp Rheumatol*. 2008 Oct;26(5 Suppl 51):S35-61.
32. England BR, Thiele GM, Anderson DR, Mikuls TR. Increased cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: mechanisms and implications. *BMJ*. 2018 Apr 23;k1036.
33. Peters MJL, Halm VP van, Voskuyl AE, Smulders YM, Boers M, Lems WF, et al. Does rheumatoid arthritis equal diabetes mellitus as an independent risk factor for cardiovascular disease? A prospective study. *Arthritis Care Res*. 2009 Nov 15;61(11):1571–9.
34. van Halm VP, Peters MJL, Voskuyl AE, Boers M, Lems WF, Visser M, et al. Rheumatoid arthritis versus diabetes as a risk factor for cardiovascular disease: a cross-sectional study, the CARRE Investigation. *Ann Rheum Dis*. 2009 Sep;68(9):1395–400.
35. Badimon L. New challenges in the etiopathogenesis of atherothrombosis. *Cerebrovasc Dis Basel Switz*. 2001;11 Suppl 1:80–4.
36. Dessein PH, Joffe BI, Veller MG, Stevens BA, Tobias M, Reddi K, et al. Traditional and nontraditional cardiovascular risk factors are associated with atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2005 Mar;32(3):435–42.
37. Dessein PH, Semb AG. Could cardiovascular disease risk stratification and management in rheumatoid arthritis be enhanced? *Ann Rheum Dis*. 2013 Nov;72(11):1743–6.
38. 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*. 2010 Nov;69(11):1920–5.
39. Kerekes G, Soltész P, Nurmohamed MT, Gonzalez-Gay MA, Turiel M, Végh E, et al. Validated methods for assessment of subclinical atherosclerosis in rheumatology. *Nat Rev Rheumatol*. 2012 Feb 21;8(4):224–34.
40. 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 Dec 15;59(12):1690–7.
41. Zegkos T, Kitis G, Dimitroulas T. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: assessment, management and next steps. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2016 Jun;8(3):86–101.

42. Beinsberger J, Heemskerk JWM, Cosemans JMEM. Chronic arthritis and cardiovascular disease: Altered blood parameters give rise to a prothrombotic propensity. *Semin Arthritis Rheum*. 2014 Dec 1;44(3):345–52.
43. Arts EEA, Popa CD, Broeder AAD, Donders R, Sandoo A, Toms T, et al. Prediction of cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: performance of original and adapted SCORE algorithms. *Ann Rheum Dis*. 2016 Apr 1;75(4):674–80.
44. Skeoch S, Bruce IN. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: is it all about inflammation? *Nat Rev Rheumatol*. 2015 Jul;11(7):390–400.
45. Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Martin J. Rheumatoid Arthritis: A Disease Associated with Accelerated Atherogenesis. *Semin Arthritis Rheum*. 2005 Aug;35(1):8–17.
46. Gómez-Vaquero C, Robustillo M, Narváez J, Rodríguez-Moreno J, González-Juanatey C, Llorca J, et al. Assessment of cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: impact of the new EULAR recommendations on the score cardiovascular risk index. *Clin Rheumatol*. 2012 Jan;31(1):35–9.
47. Panoulas VF, Douglas KMJ, Milionis HJ, Stavropoulos-Kalinglou A, Nightingale P, Kita MD, et al. Prevalence and associations of hypertension and its control in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Oxf Engl*. 2007 Sep;46(9):1477–82.
48. Klarenbeek NB, van der Kooij SM, Huizinga TJW, Goekoop-Ruiterman YPM, Hulsmans HMJ, van Krugten MV, et al. Blood pressure changes in patients with recent-onset rheumatoid arthritis treated with four different treatment strategies: a post hoc analysis from the BeSt trial. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jul;69(7):1342–5.
49. Slot O. Changes in plasma homocysteine in arthritis patients starting treatment with low-dose methotrexate subsequently supplemented with folic acid. *Scand J Rheumatol*. 2001;30(5):305–7.
50. Turesson C, Jarenros A, Jacobsson L. Increased incidence of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from a community based study. *Ann Rheum Dis*. 2004 Aug;63(8):952–5.
51. Zhang J, Chen L, Delzell E, Muntner P, Hillegass WB, Safford MM, et al. Republished: The association between inflammatory markers, serum lipids and the risk of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Postgrad Med J*. 2014 Dec;90(1070):722–9.
52. Plutzky J, Liao KP. Lipids in RA: Is Less Not Necessarily More? *Curr Rheumatol Rep*. 2018 Feb 21;20(2):8.
53. Pieringer H, Pichler M. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with rheumatoid arthritis: vascular alterations and possible clinical implications. *QJM Mon J Assoc Physicians*. 2011 Jan;104(1):13–26.
54. González-Gay MA, González-Juanatey C. Inflammation and lipid profile in rheumatoid arthritis: bridging an apparent paradox. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jul;73(7):1281–3.
55. Boyer JF, Gourraud PA, Cantagrel A, Davignon JL, Constantin A. Traditional cardiovascular risk factors in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Jt Bone Spine Rev Rhum*. 2011 Mar;78(2):179–83.

56. Rojas-Serrano J, Pérez LL, García CG, Moctezuma F, Álvarez-Hernández E, Vázquez-Mellado J, et al. Current smoking status is associated to a non-ACR 50 response in early rheumatoid arthritis. A cohort study. *Clin Rheumatol*. 2011 Dec;30(12):1589–93.
57. Ishikawa Y, Terao C. The Impact of Cigarette Smoking on Risk of Rheumatoid Arthritis: A Narrative Review. *Cells*. 2020 Feb 19;9(2):475.
58. Valero-Jaimes JA, López-González R, Martín-Martínez MA, García-Gómez C, Sánchez-Alonso F, Sánchez-Costa JT, et al. Body Mass Index and Disease Activity in Chronic Inflammatory Rheumatic Diseases: Results of the Cardiovascular in Rheumatology (Carma) Project. *J Clin Med*. 2021 Jan 20;10(3):382.
59. Wolfe F, Michaud K. Effect of body mass index on mortality and clinical status in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res*. 2012;64(10):1471–9.
60. Castañeda S, Martín-Martínez MA, González-Juanatey C, Llorca J, García-Yébenes MJ, Pérez-Vicente S, et al. Cardiovascular morbidity and associated risk factors in Spanish patients with chronic inflammatory rheumatic diseases attending rheumatology clinics: Baseline data of the CARMA Project. *Semin Arthritis Rheum*. 2015 Jun;44(6):618–26.
61. Gremese E, Tolusso B, Gigante MR, Ferraccioli G. Obesity as a risk and severity factor in rheumatic diseases (autoimmune chronic inflammatory diseases). *Front Immunol*. 2014 Nov;5:576.
62. Cai W, Tang X, Pang M. Prevalence of Metabolic Syndrome in Patients With Rheumatoid Arthritis: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med*. 2022 Apr;9:855141.
63. Kremers HM, Nicola PJ, Crowson CS, Ballman KV, Gabriel SE. Prognostic importance of low body mass index in relation to cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2004 Nov;50(11):3450–7.
64. Metsios GS, Kitas GD. Physical activity, exercise and rheumatoid arthritis: Effectiveness, mechanisms and implementation. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018 Oct 1;32(5):669–82.
65. López-Mejías R, Castañeda S, González-Juanatey C, Corrales A, Ferraz-Amaro I, Genre F, et al. Cardiovascular risk assessment in patients with rheumatoid arthritis: The relevance of clinical, genetic and serological markers. *Autoimmun Rev*. 2016 Nov;15(11):1013–30.
66. Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Piñeiro A, Garcia-Porrúa C, Testa A, Llorca J. High-grade C-reactive protein elevation correlates with accelerated atherogenesis in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2005 Jul;32(7):1219–23.
67. Castañeda S, Nurmohamed MT, González-Gay MA. Cardiovascular disease in inflammatory rheumatic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2016 Oct;30(5):851–69.
68. Crowson CS, Rollefstad S, Ik Dahl E, Kitas GD, van Riel PLCM, Gabriel SE, et al. Impact of risk factors associated with cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2018 Jan;77(1):48–54.

69. Gerli R, Goodson NJ. Cardiovascular involvement in rheumatoid arthritis. *Lupus*. 2005;14(9):679–82.
70. Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Testa A, Revuelta J, Garcia-Porrúa C, Gonzalez-Gay MA. Increased prevalence of severe subclinical atherosclerotic findings in long-term treated rheumatoid arthritis patients without clinically evident atherosclerotic disease. *Medicine (Baltimore)*. 2003 Nov;82(6):407–13.
71. González-Gay MA, González-Juanatey C. Enfermedad cardiovascular en artritis reumatoide. Importancia y tratamiento clínico. *Reumatol Clínica*. 2009 May;5(3):95–7.
72. Hansson GK. Inflammation, Atherosclerosis, and Coronary Artery Disease. *N Engl J Med*. 2005 Apr;11.
73. 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 May;63(5):1211–20.
74. Goodson NJ, Symmons DPM, Scott DGI, Bunn D, Lunt M, Silman AJ. Baseline levels of C-reactive protein and prediction of death from cardiovascular disease in patients with inflammatory polyarthritis: a ten-year followup study of a primary care-based inception cohort. *Arthritis Rheum*. 2005 Aug;52(8):2293–9.
75. Giles JT, Post WS, Blumenthal RS, Polak J, Petri M, Gelber AC, et al. Longitudinal predictors of progression of carotid atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2011 Nov;63(11):3216–25.
76. Rho YH, Chung CP, Oeser A, Solus J, Asanuma Y, Sokka T, et al. Inflammatory mediators and premature coronary atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009 Nov 15;61(11):1580–5.
77. Barnabe C, Martin BJ, Ghali WA. Systematic review and meta-analysis: anti-tumor necrosis factor α therapy and cardiovascular events in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res*. 2011 Apr;63(4):522–9.
78. Głuszek J, Wierzowiecka M, Niklas K, Niklas A. The importance of homocysteine in the development of cardiovascular complications in patients with rheumatoid arthritis. *Reumatologia*. 2020;58(5):282–8.
79. Yang X, Gao F, Liu Y. Association of homocysteine with immunological-inflammatory and metabolic laboratory markers and factors in relation to hyperhomocysteinaemia in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2015 Dec;33(6):900–3.
80. Bezuidenhout JA, Venter C, Roberts TJ, Tarr G, Kell DB, Pretorius E. Detection of Citrullinated Fibrin in Plasma Clots of Rheumatoid Arthritis Patients and Its Relation to Altered Structural Clot Properties, Disease-Related Inflammation and Prothrombotic Tendency. *Front Immunol*. 2020;11:577523.
81. Kwasny-Krochin B, Gluszko P, Undas A. Unfavorably altered fibrin clot properties in patients with active rheumatoid arthritis. *Thromb Res*. 2010 Jul;126(1):e11-16.
82. Bezuidenhout JA, Pretorius E. The Central Role of Acute Phase Proteins in Rheumatoid Arthritis: Involvement in Disease Autoimmunity, Inflammatory Responses, and the Heightened Risk of Cardiovascular Disease. *Semin Thromb Hemost*. 2020 Jun;46(4):465–83.

83. 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 May 8;160(9):1361–9.
84. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2016 Aug 1;37(29):2315–81.
85. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021 Sep 7;42(34):3227–337.
86. Ferraz-Amaro I, Corrales A, Atienza-Mateo B, Vegas-Revenga N, Prieto-Peña D, Sánchez-Martín J, et al. SCORE2 Assessment in the Calculation of Cardiovascular Risk in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Diagnostics*. 2021 Dec 15;11(12):2363.
87. Hippisley-Cox J, Coupland C, Brindle P. Development and validation of QRISK3 risk prediction algorithms to estimate future risk of cardiovascular disease: prospective cohort study. *BMJ*. 2017 May 23;357:j2099.
88. 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 Aug 1;110(3):420–4.
89. Arts EEA, Popa C, Den Broeder AA, Semb AG, Toms T, Kitas GD, et al. Performance of four current risk algorithms in predicting cardiovascular events in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015 Apr;74(4):668–74.
90. Peters MJL, Symmons DPM, McCarey D, Dijkmans B a. C, Nicola P, Kvien TK, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010 Feb;69(2):325–31.
91. Corrales A, Dessein PH, Tsang L, Pina T, Blanco R, Gonzalez-Juanatey C, 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(1).
92. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, Heslinga M, McInnes IB, Peters MJL, et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jan;76(1):17–28.
93. Crowson CS, Gabriel SE. Towards improving cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis: the need for accurate risk assessment. *Ann Rheum Dis*. 2011 May;70(5):719–21.
94. Gossec L, Salejan F, Nataf H, Nguyen M, Gaud-Listrat V, Hudry C, et al. Challenges of cardiovascular risk assessment in the routine rheumatology outpatient setting: an observational study of 110 rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Care Res*. 2013 May;65(5):712–7.
95. Solomon DH, Peters MJL, 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 Jul;65(7):1675–83.
96. Jagpal A, Navarro-Millán I. Cardiovascular co-morbidity in patients with rheumatoid arthritis: a narrative review of risk factors, cardiovascular risk assessment and treatment. *BMC Rheumatol.* 2018;2:10.
 97. Gómez-Vaquero C, Corrales A, Zacarías A, Rueda-Gotor J, Blanco R, González-Juanatey C, et al. SCORE and REGICOR function charts underestimate the cardiovascular risk in Spanish patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2013;15(4):R91.
 98. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren WMM, 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). *Int J Behav Med.* 2012 Dec;19(4):403–88.
 99. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, et al. 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). *Eur Heart J.* 2011 Jul;32(14):1769–818.
 100. Jamthikar AD, Gupta D, Puvvula A, Johri AM, Khanna NN, Saba L, et al. Cardiovascular risk assessment in patients with rheumatoid arthritis using carotid ultrasound B-mode imaging. *Rheumatol Int.* 2020 Dec;40(12):1921–39.
 101. Udachkina HV, Novikova DS, Popkova TV, Kirillova IG, Markelova EI, Luchikhina EL, et al. Calcification of coronary arteries in early rheumatoid arthritis prior to anti-rheumatic therapy. *Rheumatol Int.* 2018 Feb;38(2):211–7.
 102. Corrales A, Parra JA, González-Juanatey C, Rueda-Gotor J, Blanco R, Llorca J, 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 Nov;72(11):1764–70.
 103. Belcaro G, Nicolaides AN, Ramaswami G, Cesarone MR, De Sanctis M, Incandela L, 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 Jun;156(2):379–87.
 104. Naqvi TZ, Lee MS. Carotid intima-media thickness and plaque in cardiovascular risk assessment. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2014 Oct;7(10):1025–38.
 105. Wah-Suarez MI, Galarza-Delgado DA, Azpiri-Lopez JR, Colunga-Pedraza IJ, Abundis-Marquez EE, Davila-Jimenez JA, et al. Carotid ultrasound findings in rheumatoid arthritis and control subjects: A case-control study. *Int J Rheum Dis.* 2019 Jan;22(1):25–31.
 106. Fent GJ, Greenwood JP, Plein S, Buch MH. The role of non-invasive cardiovascular imaging in the assessment of cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: where we are and where we need to be. *Ann Rheum Dis.* 2017 Jul;76(7):1169–75.

107. Mostaza JM, Pintó X, Armario P, Masana L, Ascaso JF, Valdivielso P, et al. Standards for global cardiovascular risk management arteriosclerosis. Clin E Investig En Arterioscler Publicacion Of Soc Espanola Arterioscler. 2019 Jul;31 Suppl 1:1–43.
108. Lahoz C, Mostaza JM. Índice tobillo-brazo: una herramienta útil en la estratificación del riesgo cardiovascular. Rev Esp Cardiol. 2006 Jul 1;59(7):647–9.
109. Aboyans V, Criqui MH, Abraham P, Allison MA, Creager MA, Diehm C, et al. Measurement and interpretation of the ankle-brachial index: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2012 Dec 11;126(24):2890–909.
110. Hecht HS, Cronin P, Blaha MJ, Budoff MJ, Kazerooni EA, Narula J, et al. 2016 SCCT/STR guidelines for coronary artery calcium scoring of noncontrast noncardiac chest CT scans: A report of the Society of Cardiovascular Computed Tomography and Society of Thoracic Radiology. J Cardiovasc Comput Tomogr. 2017 Feb;11(1):74–84.
111. Wang S, Yiu KH, Mok MY, Ooi GC, Khong PL, Mak KFH, et al. Prevalence and extent of calcification over aorta, coronary and carotid arteries in patients with rheumatoid arthritis. J Intern Med. 2009 Nov;266(5):445–52.
112. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. J Am Coll Cardiol. 1990 Mar 15;15(4):827–32.
113. Yiu KH, Mok MY, Wang S, Ooi GC, Khong PL, Lau CS, et al. Prognostic role of coronary calcification in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. Clin Exp Rheumatol. 2012 Jun;30(3):345–50.
114. Kao AH, Krishnaswami S, Cunningham A, Edmundowicz D, Morel PA, Kuller LH, et al. Subclinical coronary artery calcification and relationship to disease duration in women with rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 2008 Jan;35(1):61–9.
115. Kao AH, Wasko MCM, Krishnaswami S, Wagner J, Edmundowicz D, Shaw P, et al. C-reactive protein and coronary artery calcium in asymptomatic women with systemic lupus erythematosus or rheumatoid arthritis. Am J Cardiol. 2008 Sep 15;102(6):755–60.
116. Chung CP, Oeser A, Raggi P, Gebretsadik T, Shintani AK, Sokka T, et al. Increased coronary-artery atherosclerosis in rheumatoid arthritis: relationship to disease duration and cardiovascular risk factors. Arthritis Rheum. 2005 Oct;52(10):3045–53.
117. Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Vazquez-Rodriguez TR, Martin J, Llorca J. Endothelial dysfunction, carotid intima-media thickness, and accelerated atherosclerosis in rheumatoid arthritis. Semin Arthritis Rheum. 2008 Oct;38(2):67–70.
118. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA, et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2010 Dec 21;122(25):2748–64.
119. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 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). *Eur Heart J*. 2007 Jun;28(12):1462–536.
120. Nambi V, Chambless L, Folsom AR, He M, Hu Y, Mosley T, 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 Apr 13;55(15):1600–7.
 121. Del Rincón I, Williams K, Stern MP, Freeman GL, O’Leary DH, Escalante A. Association between carotid atherosclerosis and markers of inflammation in rheumatoid arthritis patients and healthy subjects. *Arthritis Rheum*. 2003 Jul;48(7):1833–40.
 122. Roman MJ, Moeller E, Davis A, Paget SA, Crow MK, Lockshin MD, et al. Preclinical carotid atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med*. 2006 Feb 21;144(4):249–56.
 123. van Sijl AM, Peters MJ, Knol DK, de Vet HC, Gonzalez-Gay MA, Smulders YM, et al. Carotid intima media thickness in rheumatoid arthritis as compared to control subjects: a meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2011 Apr;40(5):389–97.
 124. 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 Apr;38(5):366–71.
 125. Zureik M, Ducimetière P, Touboul PJ, Courbon D, Bonithon-Kopp C, Berr C, et al. Common carotid intima-media thickness predicts occurrence of carotid atherosclerotic plaques: longitudinal results from the Aging Vascular Study (EVA) study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000 Jun;20(6):1622–9.
 126. Polak JF, Pencina MJ, Pencina KM, O’Donnell CJ, Wolf PA, D’Agostino RB. Carotid-wall intima-media thickness and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2011 Jul 21;365(3):213–21.
 127. 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 Jan;214(1):43–6.
 128. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, 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 Basel Switz*. 2007;23(1):75–80.
 129. 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 Jun;71(6):796–8.
 130. González-Gay MA, González-Juanatey C. Cardiovascular risk factor assessment: still an unmet need in chronic inflammatory diseases. *Heart Br Card Soc*. 2016 Dec 15;102(24):1937–9.
 131. 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 Apr;73(4):722–7.
132. Corrales A. Evaluación del riesgo cardiovascular en pacientes con artritis reumatoide. Universidad de Cantabria, Santander. 2015 Dec;Tesis doctoral.
 133. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJV, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al. 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 Oct;29(19):2388–442.
 134. Criqui MH, Aboyans V. Epidemiology of peripheral artery disease. *Circ Res*. 2015 Apr 24;116(9):1509–26.
 135. Feringa HHH, Bax JJJ, van Waning VH, Boersma E, Elhendy A, Schouten O, et al. The long-term prognostic value of the resting and postexercise ankle-brachial index. *Arch Intern Med*. 2006 Mar 13;166(5):529–35.
 136. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2013 ESH-ESC 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). *Blood Press*. 2007;16(3):135–232.
 137. 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 Dec;74(6):1399–406.
 138. Naredo E, Möller I, Corrales A, Bong DA, Cobo-Ibáñez T, Corominas H, et al. Automated radiofrequency-based US measurement of common carotid intima-media thickness in RA patients treated with synthetic vs synthetic and biologic DMARDs. *Rheumatol Oxf Engl*. 2013 Feb;52(2):376–81.
 139. Naredo E, Möller I, Gutiérrez M, Bong DA, Cobo T, Corominas H, et al. Multi-examiner reliability of automated radio frequency-based ultrasound measurements of common carotid intima-media thickness in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Oxf Engl*. 2011 Oct;50(10):1860–4.
 140. Hoeks AP, Willekes C, Boutouyrie P, Brands PJ, Willigers JM, Reneman RS. Automated detection of local artery wall thickness based on M-line signal processing. *Ultrasound Med Biol*. 1997;23(7):1017–23.
 141. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics*. 1988 Sep;44(3):837–45.
 142. Pencina MJ, D'Agostino RB, D'Agostino RB, Vasan RS. Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Stat Med*. 2008 Jan 30;27(2):157–72; discussion 207–212.
 143. Tripepi G, Jager KJ, Dekker FW, Zoccali C. Statistical methods for the assessment of prognostic biomarkers (Part I): discrimination. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2010 May;25(5):1399–401.

144. Tripepi G, Jager KJ, Dekker FW, Zoccali C. Statistical methods for the assessment of prognostic biomarkers(part II): calibration and re-classification. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2010 May;25(5):1402–5.
145. Rueda-Gotor J, Quevedo-Abeledo JC, Corrales A, Genre F, Hernández-Hernández V, Delgado-Frías E, et al. Reclassification into very-high cardiovascular risk after carotid ultrasound in patients with axial spondyloarthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2020 Aug;38(4):724–31.
146. Palmou-Fontana N, Martínez-Lopez D, Corrales A, Rueda-Gotor J, Genre F, Armesto S, et al. Disease Activity Influences Cardiovascular Risk Reclassification Based on Carotid Ultrasound in Patients with Psoriatic Arthritis. *J Rheumatol*. 2020 Sep 1;47(9):1344–53.
147. Quevedo-Abeledo JC, Rúa-Figueroa Í, Sánchez-Pérez H, Tejera-Segura B, de Vera-González A, González-Delgado A, et al. Disease Damage Influences Cardiovascular Risk Reclassification Based on Carotid Ultrasound in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol*. 2019 May;46(5):483–91.
148. Liang KP, Kremers HM, Crowson CS, Snyder MR, Thorneau TM, Roger VL, et al. Autoantibodies and the risk of cardiovascular events. *J Rheumatol*. 2009 Nov;36(11):2462–9.
149. Nicola PJ, Maradit-Kremers H, Roger VL, Jacobsen SJ, Crowson CS, Ballman KV, et al. The risk of congestive heart failure in rheumatoid arthritis: a population-based study over 46 years. *Arthritis Rheum*. 2005 Feb;52(2):412–20.
150. Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, Ballman KV, Gabriel SE. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum*. 2005 Mar;52(3):722–32.
151. Cambridge G, Acharya J, Cooper JA, Edwards JC, Humphries SE. Antibodies to citrullinated peptides and risk of coronary heart disease. *Atherosclerosis*. 2013 May;228(1):243–6.
152. Liao KP, Liu J, Lu B, Solomon DH, Kim SC. Association between lipid levels and major adverse cardiovascular events in rheumatoid arthritis compared to non-rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. 2015 May;67(8):2004–10.
153. Corrales A, Vegas-Revenga N, Rueda-Gotor J, Portilla V, Atienza-Mateo B, Blanco R, et al. Carotid plaques as predictors of cardiovascular events in patients with Rheumatoid Arthritis. Results from a 5-year-prospective follow-up study. *Semin Arthritis Rheum*. 2020 Dec;50(6):1333–8.
154. Solomon DH, Reed GW, Kremer JM, Curtis JR, Farkouh ME, Harrold LR, et al. Disease activity in rheumatoid arthritis and the risk of cardiovascular events. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. 2015 Jun;67(6):1449–55.
155. Arts EEA, Fransen J, den Broeder AA, Poppa CD, van Riel PLCM. The effect of disease duration and disease activity on the risk of cardiovascular disease in rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis*. 2015 Jun;74(6):998–1003.

156. Solomon DH, Greenberg J, Curtis JR, Liu M, Farkouh ME, Tsao P, et al. Derivation and internal validation of an expanded cardiovascular risk prediction score for rheumatoid arthritis: a Consortium of Rheumatology Researchers of North America Registry Study. *Arthritis Rheumatol* Hoboken NJ. 2015 May;67(8):1995–2003.
157. Crowson CS, Gabriel SE, Semb AG, van Riel PLCM, Karpouzas G, Dessein PH, et al. Rheumatoid arthritis-specific cardiovascular risk scores are not superior to general risk scores: a validation analysis of patients from seven countries. *Rheumatol Oxf Engl*. 2017 Jul 1;56(7):1102–10.
158. Crowson CS, Rollefstad S, Kitas GD, van Riel PLCM, Gabriel SE, Semb AG. Challenges of developing a cardiovascular risk calculator for patients with rheumatoid arthritis. *PLoS ONE*. 2017 Mar 23;12(3):e0174656.
159. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003 Jun;24(11):987–1003.
160. Ikdahl E, Rollefstad S, Wibetoe G, Olsen IC, Berg IJ, Hisdal J, et al. Predictive Value of Arterial Stiffness and Subclinical Carotid Atherosclerosis for Cardiovascular Disease in Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol*. 2016 Sep;43(9):1622–30.
161. Goff DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Gibbons R, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Jul 1;63(25, Part B):2935–59.
162. van den Oord SCH, Sijbrands EJG, ten Kate GL, van Klaveren D, van Domburg RT, van der Steen AFW, et al. Carotid intima-media thickness for cardiovascular risk assessment: systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2013 May;228(1):1–11.
163. Ajeganova S, de Faire U, Jogestrand T, Frostegård J, Hafström I. Carotid atherosclerosis, disease measures, oxidized low-density lipoproteins, and atheroprotective natural antibodies for cardiovascular disease in early rheumatoid arthritis -- an inception cohort study. *J Rheumatol*. 2012 Jun;39(6):1146–54.
164. Wah-Suarez MI, Galarza-Delgado DA, Azpiri-Lopez JR, Colunga-Pedraza IJ, Cardenas-de la Garza JA, Vera-Pineda R, et al. The best cardiovascular risk calculator to predict carotid plaques in rheumatoid arthritis patients. *Clin Rheumatol*. 2018 Sep;37(9):2373–80.
165. Dessein PH, Gonzalez-Gay MA. Management of Cardiovascular Disease Risk in Rheumatoid Arthritis. *J Clin Med*. 2022 Jun 17;11(12):3487.
166. Lee YK, Ahn GY, Lee J, Shin JM, Lee TH, Park DJ, et al. Excess mortality persists in patients with rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis*. 2021 Mar;24(3):364–72.
167. Corrales-Selaya C, Benavides-Villanueva F, Ferraz-Amaro I, Vegas- Revenga N, Portilla V, Blanco R, Gonzalez-Gay MA, Corrales A. Relationship Between Baseline Characteristics of Rheumatoid Arthritis and Types of Mortality: Study of Cohort Followed Prospectively. *Arthritis Rheumatol*[Abstracts] 2022 Nov;74(S9):531.
168. Corrales-Selaya C, Benavides-Villanueva F, Ferraz-Amaro I, Vegas- Revenga N, Portilla V, Blanco R, Gonzalez-Gay MA, Corrales A. Mortality in rheumatoid arthritis:

- changing causes and predictive factors. Study of a cohort followed prospectively. *Arthritis Rheumatol*[Abstracts] 2022 Nov;74(S9). :531.
169. Corrales-Selaya C, Benavides-Villanueva F, Ferraz-Amaro I, Vegas- Revenga N, Portilla V, Blanco R, Gonzalez-Gay MA, Corrales A. Mortality in rheumatoid arthritis: changing causes and predictive factors. Study of a cohort followed prospectively. *Ann Rheu Dis* [Abstracts]. June 2022 Vol 81 Sup 1, 531.
 170. Løgstrup BB, Ellingsen T, Pedersen AB, Darvalics B, Olesen KKW, Bøtker HE, et al. Cardiovascular risk and mortality in rheumatoid arthritis compared with diabetes mellitus and the general population. *Rheumatology*. 2021 Mar 1;60(3):1400–9.
 171. Pieter WM, Ronald A, James AK, Mahmood TA. Rheumatoid arthritis and risk of cardiovascular disease. *Cardiovasc J Afr*. 2018;29(5):317–21.
 172. Ogdie A, Haynes K, Troxel AB, Love TJ, Hennessy S, Choi H, et al. Risk of mortality in patients with psoriatic arthritis, rheumatoid arthritis and psoriasis: a longitudinal cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jan;73(1):149–53.
 173. Burggraaf B, van Breukelen-van der Stoep DF, de Vries MA, Klop B, Liem AH, van de Geijn GJM, et al. Effect of a treat-to-target intervention of cardiovascular risk factors on subclinical and clinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis: a randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis*. 2019 Mar;78(3):335–41.
 174. Meek IL, Vonkeman HE, van de Laar MAFJ. Cardiovascular case fatality in rheumatoid arthritis is decreasing; first prospective analysis of a current low disease activity rheumatoid arthritis cohort and review of the literature. *BMC Musculoskelet Disord*. 2014 Apr 29;15:142.
 175. Innala L, Möller B, Ljung L, Magnusson S, Smedby T, Södergren A, et al. Cardiovascular events in early RA are a result of inflammatory burden and traditional risk factors: a five year prospective study. *Arthritis Res Ther*. 2011 Aug 15;13(4):R131.
 176. Micha R, Imamura F, Wyler von Ballmoos M, Solomon DH, Hernán MA, Ridker PM, et al. Systematic review and meta-analysis of methotrexate use and risk of cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 2011 Nov 1;108(9):1362–70.
 177. De Vecchis R, Baldi C, Palmisani L. Protective effects of methotrexate against ischemic cardiovascular disorders in patients treated for rheumatoid arthritis or psoriasis: novel therapeutic insights coming from a meta-analysis of the literature data. *Anatol J Cardiol*. 2016 Jan;16(1):2–9.
 178. Roubille C, Richer V, Starnino T, McCourt C, McFarlane A, Fleming P, et al. The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2015 Mar;74(3):480–9.
 179. Westlake SL, Colebatch AN, Baird J, Kiely P, Quinn M, Choy E, et al. The effect of methotrexate on cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Rheumatol Oxf Engl*. 2010 Feb;49(2):295–307.
 180. Kim HJ, Kim MJ, Lee CK, Hong YH. Effects of Methotrexate on Carotid Intima-media Thickness in Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Korean Med Sci*. 2015 Nov;30(11):1589–96.

181. Pieringer H, Pichler M, Pohanka E, Hoppe UC. Will antirheumatic treatment improve cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis? *Curr Pharm Des*. 2014;20(4):486–95.
182. Low ASL, Symmons DPM, Lunt M, Mercer LK, Gale CP, Watson KD, et al. Relationship between exposure to tumour necrosis factor inhibitor therapy and incidence and severity of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Apr;76(4):654–60.
183. Popova V, Geneva-Popova M, Kraev K, Batalov A. Assessment of TNF- α expression in unstable atherosclerotic plaques, serum IL-6 and TNF- α levels in patients with acute coronary syndrome and rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2022 Sep;42(9):1589–96.
184. Westlake SL, Colebatch AN, Baird J, Curzen N, Kiely P, Quinn M, et al. Tumour necrosis factor antagonists and the risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Rheumatol Oxf Engl*. 2011 Mar;50(3):518–31.
185. Ferrante A, Giardina AR, Ciccia F, Parrinello G, Licata G, Avellone G, et al. Long-term anti-tumour necrosis factor therapy reverses the progression of carotid intima-media thickness in female patients with active rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2009 Dec;30(2):193–8.
186. Rojas-Giménez M, López-Medina C, Calvo-Gutiérrez J, Puche-Larrubia MÁ, Gómez-García I, Seguí-Azpilcueta P, et al. Association between Carotid Intima-Media Thickness and the Use of Biological or Small Molecule Therapies in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Diagn Basel Switz*. 2021 Dec 28;12(1):64.
187. Dadoun S, Zeboulon-Ktorza N, Combescure C, Elhai M, Rozenberg S, Gossec L, et al. Mortality in rheumatoid arthritis over the last fifty years: systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine*. 2013 Jan;80(1):29–33.
188. Castañeda S, Vicente-Rabaneda EF, García-Castañeda N, Prieto-Peña D, Dessein PH, González-Gay MA. Unmet needs in the management of cardiovascular risk in inflammatory joint diseases. *Expert Rev Clin Immunol*. 2020 Jan;16(1):23–36.
189. Solomon A, Stanwix AE, Castañeda S, Llorca J, Gonzalez-Juanatey C, Hodgkinson B, et al. Points to consider in cardiovascular disease risk management among patients with rheumatoid arthritis living in South Africa, an unequal middle income country. *BMC Rheumatol*. 2020;4:42.
190. Kawai VK, Chung CP, Solus JF, Oeser A, Raggi P, Stein CM. The ability of the 2013 American College of Cardiology/American Heart Association cardiovascular risk score to identify rheumatoid arthritis patients with high coronary artery calcification scores. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. 2015 Feb;67(2):381–5.
191. Khanna NN, Jamthikar AD, Gupta D, Piga M, Saba L, Carcassi C, et al. Rheumatoid Arthritis: Atherosclerosis Imaging and Cardiovascular Risk Assessment Using Machine and Deep Learning-Based Tissue Characterization. *Curr Atheroscler Rep*. 2019 Jan 25;21(2):7.
192. Clearfield M, Pearce M, Nibbe Y, Crotty D, Wagner A. The “New Deadly Quartet” for cardiovascular disease in the 21st century: obesity, metabolic syndrome, inflammation and climate change: how does statin therapy fit into this equation? *Curr Atheroscler Rep*. 2014 Jan;16(1):380.

193. Corrales A, Vegas-Revenga N, Atienza-Mateo B, Corrales-Selaya C, Prieto-Peña D, Rueda-Gotor J, et al. Combined use of QRISK3 and SCORE as predictors of carotid plaques in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2021 Jun 18;60(6):2801–7.
194. Negi SI, Nambi V. The role of carotid intimal thickness and plaque imaging in risk stratification for coronary heart disease. *Curr Atheroscler Rep*. 2012 Apr;14(2):115–23.
195. Mena-Vázquez N, Rojas-Gimenez M, Jimenez Nuñez FG, Manrique-Arija S, Rioja J, Ruiz-Limón P, et al. Postprandial Apolipoprotein B48 is Associated with Subclinical Atherosclerosis in Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Clin Med*. 2020 Aug 2;9(8):E2483.
196. Stein JH. Carotid intima-media thickness and vascular age: you are only as old as your arteries look. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. 2004 Jun;17(6):686–9.
197. Ferraz-Amaro I, Corrales A, Atienza-Mateo B, Vegas-Revenga N, Prieto-Peña D, Blanco R, et al. Moderate and High Disease Activity Predicts the Development of Carotid Plaque in Rheumatoid Arthritis Patients without Classic Cardiovascular Risk Factors: Six Years Follow-Up Study. *J Clin Med*. 2021 Oct 27;10(21):4975.
198. del Rincón 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 Dec;44(12):2737–45.
199. Gonzalez A, Maradit Kremers H, Crowson CS, Ballman KV, Roger VL, Jacobsen SJ, et al. Do cardiovascular risk factors confer the same risk for cardiovascular outcomes in rheumatoid arthritis patients as in non-rheumatoid arthritis patients? *Ann Rheum Dis*. 2008 Jan;67(1):64–9.
200. Dessein PH, Joffe BI, Singh S. Biomarkers of endothelial dysfunction, cardiovascular risk factors and atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2005;7(3):R634-643.
201. 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 May;34(5):943–51.
202. Sattar N, McCarey DW, Capell H, McInnes IB. Explaining how “high-grade” systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. *Circulation*. 2003 Dec 16;108(24):2957–63.
203. Rodríguez-Rodríguez L, González-Juanatey C, García-Bermúdez M, Vázquez-Rodríguez TR, Miranda-Fillooy JA, Fernández-Gutiérrez B, et al. CCR5Δ32 variant and cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2011 Aug 16;13(4):R133.
204. Rodríguez-Rodríguez L, González-Juanatey C, Palomino-Morales R, Vázquez-Rodríguez TR, Miranda-Fillooy JA, Fernández-Gutiérrez B, et al. TNFA -308 (rs1800629) polymorphism is associated with a higher risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. *Atherosclerosis*. 2011 May;216(1):125–30.

205. Wållberg-Jonsson S, Johansson H, Ohman ML, Rantapää-Dahlqvist S. Extent of inflammation predicts cardiovascular disease and overall mortality in seropositive rheumatoid arthritis. A retrospective cohort study from disease onset. *J Rheumatol*. 1999 Dec;26(12):2562–71.
206. Ferraz-Amaro I, Corrales A, Quevedo-Abeledo JC, Vegas-Revenga N, Blanco R, Portilla V, et al. Disease activity influences the reclassification of rheumatoid arthritis into very high cardiovascular risk. *Arthritis Res Ther*. 2021 Dec;23(1):162.
207. Innala L, Sjöberg C, Möller B, Ljung L, Smedby T, Södergren A, et al. Co-morbidity in patients with early rheumatoid arthritis - inflammation matters. *Arthritis Res Ther*. 2016 Jan 28;18:33.
208. Listing J, Kekow J, Manger B, Burmester GR, Pattloch D, Zink A, et al. Mortality in rheumatoid arthritis: the impact of disease activity, treatment with glucocorticoids, TNF α inhibitors and rituximab. *Ann Rheum Dis*. 2015 Feb;74(2):415–21.
209. Cacciapaglia F, Fornaro M, Venerito V, Perniola S, Urso L, Iannone F. Cardiovascular risk estimation with 5 different algorithms before and after 5 years of bDMARD treatment in rheumatoid arthritis. *Eur J Clin Invest*. 2020 Dec;50(12):e13343.
210. Curtis JR, Xie F, Crowson CS, Sasso EH, Hitraya E, Chin CL, et al. Derivation and internal validation of a multi-biomarker-based cardiovascular disease risk prediction score for rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Res Ther*. 2020 Dec 4;22(1):282.
211. Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook NR. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score. *JAMA*. 2007 Feb 14;297(6):611–9.

VIII. ANEXOS

ANEXO I. Producción científica relacionada con la línea de investigación y metodología de la tesis doctoral:

I. Publicaciones en revistas:

-  Ferraz-Amaro, I.; Corrales, A.; Atienza-Mateo, B.; **Vegas-Revenga, N.**; Prieto-Peña, D.; Sánchez-Martín, J.; Almeida, C.; Quevedo-Abeledo, J.C.; Blanco, R.; González-Gay, M.A. *SCORE2 assessment in the calculation of cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis*. *Diagnostics* (Basel). 2021 Dec 15;11(12):2363.
-  Ferraz-Amaro I, Corrales A, Atienza-Mateo B, **Vegas-Revenga N**, Prieto-Peña D, Sánchez-Martín J, Almeida C, Quevedo-Abeledo JC, Blanco R, González-Gay M.A. Correction: Ferraz-Amaro et al. *SCORE2 assessment in the calculation of cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis*. *Diagnostics* (Basel). 2022 Feb 18;12(2):521. Erratum for: *Diagnostics* (Basel). 2021 Dec 15;11(12): 2363.
-  Remuzgo-Martínez S, Rueda-Gotor J, Pulito-Cueto V, López-Mejías R, Corrales A, Lera-Gómez L, Pérez-Fernández R, Portilla V, González-Mazón Í, Blanco R, Expósito R, Mata C, Llorca J, Hernández-Hernández V, Rodríguez-Lozano C, Barbarroja N, Ortega-Castro R, Vicente E, Fernández-Carballido C, Martínez-Vidal MP, Castro-Corredor D, Anino-Fernández J, Peiteado D, Plasencia-Rodríguez C, Galíndez-Agirregoikoa E, García-Vivar ML, **Vegas-Revenga N**, Urionaguena I, Gualillo O, Quevedo-Abeledo JC, Castañeda S, Ferraz-Amaro I, González-Gay M.A, Genre F. *Irisin as a novel biomarker of subclinical atherosclerosis, cardiovascular risk and severe disease in axial spondyloarthritis*. *Front Immunol*. 2022 Jul 8;13:894171.

II. Comunicaciones a congresos:

a) Congreso Nacional de la Sociedad Española de Reumatología (SER).

. XLIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Reumatología SER 2017 (Bilbao 23-26 Mayo 2017)

 **Vegas-Revenga N**, Martín-Varillas JL, Armesto S, Drake M, Portilla V, Fuentevilla P, Rueda-Gotor R, Fernández-Díaz C, Domínguez-Casas LC, Atienza-Mateo B, Blanco R, González-Gay M.A y Corrales A. Aumento de la prevalencia de la aterosclerosis subclínica en pacientes con Psoriasis cutánea moderada-grave. Reumatología Clínica. Volumen 13, Especial Congreso 2, mayo 2017. P250-251.

 **Vegas-Revenga N**, Martín-Varillas JL, Armesto S, Drake M, Portilla V, Fuentevilla P, Pons E, Rueda-Gotor R, Fernández-Díaz C, Domínguez-Casas LC, Blanco R, González-Gay M.A y Corrales A. Comparación de espesor de la íntima-media carotídeo entre pacientes con psoriasis cutánea moderada-grave y población control. Reumatología Clínica. Volumen 13, Especial Congreso 2, mayo 2017. P60.

. XLIV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Reumatología SER 2018 (A Coruña 22-25 Mayo 2018)

 **Vegas Revenga N**, Portilla V, Domínguez-Casas L.C, Martín-Varillas J.L, Atienza-Mateo B, Agudo M, Rueda-Gotor J, Hernández J.L, Blanco R, González-Gay M.A y Corrales A. Artritis Reumatoide y Riesgo Cardiovascular muy alto: su estilo de vida ¿es el más adecuado? Reumatología Clínica. Volumen 14, Especial Congreso 2, mayo 2018. P226-227.

 **Vegas Revenga N**, Portilla V, Domínguez-Casas L.C, Martín-Varillas J.L, Atienza-Mateo B, Agudo M, Rueda-Gotor J, Hernández J.L, Blanco R, González-Gay M.A y Corrales A. Artritis Reumatoide y Riesgo Cardiovascular muy alto: ¿conseguimos un adecuado control de la Tensión Arterial? Reumatología Clínica. Volumen 14, Especial Congreso 2, mayo 2018. P214-215

- 🚩 **Vegas Revenga N**, Portilla V, Domínguez-Casas L.C, Martín-Varillas J.L, Atienza-Mateo B, Agudo M, Rueda-Gotor J, Hernández J.L, Blanco R, González-Gay M.A y Corrales A. Control Lipémico en pacientes con Artritis Reumatoide y Riesgo Cardiovascular muy alto. Reumatología Clínica. Volumen 14, Especial Congreso 2, mayo 2018. P215
- 🚩 Rueda Gotor J, Genre F, Atienza Mateo B, Martín Varillas J.L, Domínguez Casas L, **Vegas Revenga N**, Parra J.A, Corrales A, Blanco R, Fuentevilla P, Portilla V, Expósito R, Mata C, Pina T, González-Juanatey C, Rodríguez-Rodríguez L y González-Gay M.A. Estratificación del Riesgo Cardiovascular en la Espondilitis Anquilosante: utilidad de la Radiografía Simple Lateral de Columna Lumbar para la identificación de pacientes de alto riesgo. Reumatología Clínica. Volumen 14, Especial Congreso 2, mayo 2018. P74
- 🚩 Rueda Gotor J, Genre F, Martín Varillas J.L, Atienza Mateo B, **Vegas-Revenga N**, Domínguez Casas L, Corrales A, Blanco R, Fuentevilla P, Portilla V, Expósito R, Mata C, Pina T, González-Juanatey C, Rodríguez-Rodríguez L y González-Gay M.A. Utilidad de la Tabla de Riesgo Relativo para la evaluación del Riesgo Cardiovascular en pacientes con Espondilitis Anquilosante menores de 50 años. Reumatología Clínica. Volumen 14, Especial Congreso 2, mayo 2018. P75
- . XLVIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Reumatología SER 2022 (Granada 10-13 Mayo 2022)**
- 🚩 Corrales Selaya C, Benavides-Villanueva F, Ferraz-Amaro I, **Vegas-Revenga N**, Portilla V, Blanco R, Gonzalez-Gay M.A y Corrales A. Mortalidad en artritis reumatoide: cambio en sus causas principales y factores predictivos. Estudio de una cohorte prospectiva. Reumatología Clínica. Volumen 18, Especial Congreso 2, mayo 2022. P207.
- 🚩 Corrales Selaya C, Benavides-Villanueva F, Ferraz-Amaro I, **Vegas-Revenga N**, Portilla V, Blanco R, Gonzalez-Gay MA y Corrales A. Relación entre las características basales de la artritis reumatoide y tipos de mortalidad: estudio de una cohorte prospectiva. Reumatología Clínica. Volumen 18, Especial Congreso 2, mayo 2022. P298.

-  Benavides Villanueva F, Corrales-Selaya C, Ferraz-Amaro I, **Vegas-Revenga N**, Portilla V, Blanco R, Gonzalez-Gay M.A y Corrales A. La aterosclerosis subclínica no está relacionada con los niveles de ácido úrico en la artritis reumatoide. Estudio de 1.005 pacientes de un centro universitario. Reumatología Clínica. Volumen 18, Especial Congreso 2, mayo 2022. P307.

b) Annual European Congress of Rheumatology (EULAR)

**. Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2018
(Amsterdam, The Netherlands 13–16 June 2018)**

-  **Vegas-Revenga N**, Portilla V, Domínguez-Casas L.C, Martín-Varillas J.L, Atienza-Mateo B, Agudo M, Rueda-Gotor J, Hernández J.L, Blanco R, González-Gay M.A, Corrales A. Rheumatic arthritis patients with very high cardiovascular risk: poor results in changes in lifestyle during follow-up. Annals of the Rheumatic Diseases, June 2018, volume 77, Supplement 1, page A1360.
-  Martín-Varillas J.L, Atienza-Mateo B, **Vegas-Revenga N**, Dominguez-Casas L, Rueda-Gotor J, Genre F, Corrales A, Blanco R, Fuentevilla P, Portilla V, Expósito R, Mata C, Pina T, González-Juanatey C, Rodríguez-Rodríguez L, Parra J.A, González-Gay M.A. Cardiovascular Risk Stratification in Ankylosing Spondylitis: Lateral Lumbar Radiography is useful to detect High-Cardiovascular Risk patients. Annals of the Rheumatic Diseases, June 2018, volume 77, Supplement 1, page A349.
-  Atienza-Mateo B, Martín-Varillas J.L, Domínguez-Casas L.C, **Vegas-Revenga N**, Rueda-Gotor J, Genre F, Corrales A, Blanco R, Fuentevilla P, Portilla V, Expósito R, Mata C, Pina T, González-Juanatey C, Rodríguez-Rodríguez L, González-Gay M.A. Relative Risk Chart Score for the Assessment of the Cardiovascular Risk in young patients with Ankylosing Spondylitis. Annals of the Rheumatic Diseases, June 2018, volume 77, Supplement 1, page A342.

. Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2021 Virtual Congress (3-6 June 2021)

-  Ferraz-Amaro I, Corrales A, **Vegas-Revengea N**, Atienza-Mateo B, Portilla V, Blanco R, Llorca J, González-Gay M.A. Effect of carotid ultrasound on the achievement of LDL-cholesterol targets in the routine clinical care of patients with rheumatoid arthritis. Annals of the Rheumatic Diseases [Abstracts]. June 2021; volume 80, supplement 1, 50.

. Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2022 (Copenhagen, Dinamarca 1-4 June 2022)

-  Corrales-Selaya C, Benavides-Villanueva F, Ferraz-Amaro I, **Vegas- Revengea N**, Portilla V, Blanco R, González-Gay M.A, Corrales A. Mortality in rheumatoid arthritis: changing causes and predictive factors. Study of a cohort followed prospectively. Annals of the Rheumatic Diseases [Abstracts]. June 2022 Volume 81 Supplement 1, 531.
-  Benavides-Villanueva F, Corrales-Selaya C, Ferraz-Amaro I, **Vegas- Revengea N**, Portilla V, Blanco R, González-Gay M.A, Corrales A. Subclinical atherosclerosis is not related with acid uric in rheumatoid arthritis. study of 1005 patients of a single university hospital. Annals of the Rheumatic Diseases [Abstracts]. June 2022 Volume 81 Supplement 1, 579

c) American College of Rheumatology (ACR/ARHP)

. American College of Rheumatology (ACR/ARHP) Annual Meeting (San Francisco, CA. November 6-11, 2015).

-  Riancho-Zarrabeitia L, Corrales A, **Vegas-Revengea N**, Dominguez-Casas L, Rueda-Gotor J, Santos-Gómez M, García-Unzueta MT, Blanco R, González-Gay M.A. Insulin Resistance Is Not Associated with Increased Risk of Subclinical Atheromatosis in Patients with Systemic Lupus Erythematosus from Northern Spain [abstract]. Arthritis Rheumatol. 2015; 67 (suppl 10)

. American College of Rheumatology (ACR/ARHP) Annual Meeting (Washington, DC November 11-16, 2016).

Domínguez-Casas LC, Riancho-Zarrabeitia L, **Vegas-Revenga N**, Corrales A, Fernández Díaz C, Santos-Gómez M, Portilla V, Dessein PH, Blanco R, González-Gay M.A. Comparison Between Carotid Plaque and Carotid Intima-Media Thickness to Detect Subclinical Atherosclerosis in Rheumatoid Arthritis [abstract]. Arthritis Rheumatol. 2016; 68 (suppl 10).

Domínguez-Casas LC, Riancho-Zarrabeitia L, Fernández-Díaz C, **Vegas-Revenga N**, Corrales A, Parra JA, Santos-Gómez M, Portilla V, Dessein PH, Blanco R, González-Gay M.A. Comparison Between Carotid Ultrasonography and Coronary Artery Calcification Score to Detect Subclinical Atherosclerosis in Rheumatoid Arthritis [abstract]. Arthritis Rheumatol. 2016; 68 (suppl 10).

. American College of Rheumatology (ACR/ARHP) Annual Meeting (San Diego, CA. November 3-8, 2017).

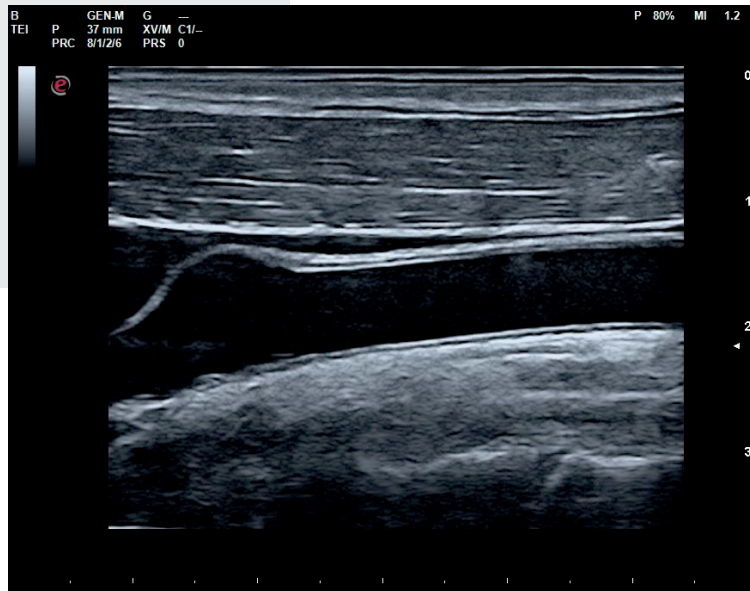
Vegas-Revenga N, Martín-Varillas JL, Armesto S, González- López MA, Portilla V, Fuentevilla P, Rueda-Gotor J, Fernández-Díaz C, Domínguez-Casas LC, Atienza-Mateo B, Hernández JL, Blanco R, González-Gay M.A, Corrales A. Increased Prevalence of Subclinical Atherosclerosis in Moderate-Severe Plaque Psoriasis Patients [abstract]. Arthritis Rheumatol. 2017; 69 (suppl 10)

. American College of Rheumatology (Converge) Annual Meeting (Philadelphia, PA. November 10-14, 2022).

Benavides Villanueva F, Corrales C, Ferraz Amaro I, **Vegas-Revenga N**, Blanco R, Gonzalez Gay M, Corrales A. Subclinical Atherosclerosis Is Not Related with Acid Uric in Rheumatoid Arthritis: Study of 1005 Patients of a Single University Hospital [abstract]. Arthritis Rheumatol. 2022; 74 (suppl 9).

Corrales C, Benavides Villanueva F, Ferraz Amaro I, **Vegas-Revenga N**, Portilla V, Blanco R, González-Gay M.A, Corrales A. Relationship Between Baseline Characteristics of Rheumatoid Arthritis and Types of Mortality: Study of Cohort Followed Prospectively [abstract]. Arthritis Rheumatol. 2022; 74 (suppl 9).

- Corrales C, Benavides Villanueva F, Ferraz Amaro I, **Vegas-Revenge N**, Portilla V, Blanco R, González-Gay M.A, Corrales A. Mortality in Rheumatoid Arthritis: Changing Causes and Predictive Factors. Study of a Cohort Followed Prospectively [abstract]. Arthritis Rheumatol. 2022; 74 (suppl 9).



En pacientes con artritis reumatoide (AR) existe un aumento de la morbilidad y la mortalidad cardiovascular en comparación con la población general. Este mayor riesgo cardiovascular (RCV) no está justificado por los factores de RCV clásicos. Los índices de RCV utilizados habitualmente (Framingham y SCORE) presentan una baja sensibilidad para detectar pacientes con AR y RCV alto/muy alto. Estos índices de RCV no incluyen parámetros de inflamación relacionados con la AR, que pueden ser los responsables de la aterosclerosis acelerada que se produce en estos pacientes. Por este motivo, para una correcta determinación del RCV en pacientes con AR son necesarias herramientas más sensibles.

Con los datos que se presentan en el siguiente trabajo, se pretende mejorar la detección precoz de pacientes con AR y RCV alto/muy alto. Se estudia la influencia de diferentes datos clínicos relacionados con la AR y el desenlace de eventos cardiovasculares. Se compara la validez y eficacia del mSCORE_{EULAR}, el QRISK3 y la ecografía carotídea. Todo ello con intención de validar y mejorar el modelo predictivo de determinación de RCV en pacientes con AR en práctica clínica.

Compared to the general population, cardiovascular morbidity and mortality are increased in patients with rheumatoid arthritis (RA). This increased cardiovascular (CV) risk is not accounted for by traditional risk factors. The commonly used CV indexes (Framingham and SCORE) have a low sensitivity for detecting patients with RA and high/very high cardiovascular risk. These CV indexes do not include inflammation parameters related to RA, which can be responsible for the accelerated atherosclerosis that occurs in these patients. More sensitive tools are needed to correctly determine individual cardiovascular risk in patients with RA.

The following work aims to improve the early detection of patients with RA and high/very high cardiovascular risk. We study the influence of different clinical data related to RA and the outcome of cardiovascular events. We compare the validity and efficacy of mSCORE_{EULAR}, QRISK3, and carotid ultrasound data. The objective is to validate and improve the predictive model for determining cardiovascular risk in patients with RA in clinical practice.