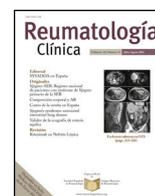




Sociedad Española
de Reumatología -
Colegio Mexicano
de Reumatología

Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org



Original

¿Qué papel juega la actividad de la enfermedad en el riesgo cardiovascular de la artritis reumatoide?



Marco Aurelio Ramírez Huaranga^{a,*}, María Dolores Mínguez Sánchez^a,
Miguel Ángel Zarca Díaz de la Espina^b, Pedro José Espinosa Prados^c y Guillermo Romero Aguilera^d

^a Servicio de Reumatología, Hospital General Universitario de Ciudad Real, Ciudad Real, España

^b Servicio de Radiología, Hospital General Universitario de Ciudad Real, Ciudad Real, España

^c Servicio de Análisis Clínicos, Hospital General Universitario de Ciudad Real, Ciudad Real, España

^d Servicio de Dermatología, Hospital General Universitario de Ciudad Real; Universidad de Castilla La-Mancha, Ciudad Real, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 10 de enero de 2017

Aceptado el 19 de marzo de 2017

On-line el 21 de abril de 2017

Palabras clave:

Artritis reumatoide
Inflamación crónica
Riesgo cardiovascular
Aterosclerosis subclínica
SCOREm
Ecografía carotídea

R E S U M E N

La artritis reumatoide (AR) presenta una mortalidad de 1,3 a 3 veces superior a la población general; la principal causa de muerte son las complicaciones cardiovasculares (40-50%). En el abordaje inicial se debe incluir la valoración del riesgo cardiovascular (RCV) mediante algoritmos adaptados para esta población. Si bien el SCOREm constituye un avance importante, hay datos que indican que podría infradiagnosticar la aterosclerosis subclínica.

Objetivo: Estimar la fuerza de asociación entre la ecografía carotídea y el SCOREm en esta población, así como la implicancia de la actividad de la enfermedad.

Metodología: Estudio observacional, transversal y analítico, realizado en el Hospital General de Ciudad Real durante el periodo junio de 2013-mayo de 2014. Se realizó la valoración del RCV y según el SCOREm se dividió a la población en riesgo bajo y alto (medio, alto y muy alto). Se estudió la presencia de aterosclerosis subclínica en los pacientes de riesgo bajo.

Resultados: Del total de 119 pacientes con AR, el 73,1% presentaba factores de riesgo tradicionales. Se excluyeron 38 pacientes por evento cardiovascular previo, diabetes mellitus y nefropatía. Se objetivó placa ateromatosa en el 14,63% de la población de riesgo bajo. El factor con mayor asociación con la presencia de aterosclerosis subclínica fue el grado de actividad moderada/alta de la AR medida mediante el SDAI, con un OR de 4,95 (IC 95%: 1,53-16,01).

Conclusiones: Aunque existe una aceptable asociación entre la presencia de aterosclerosis subclínica y el SCOREm, hay una proporción no despreciable de pacientes clasificados de riesgo bajo con placas ateromatosas. La actividad de la enfermedad fue el factor de riesgo más asociado al incremento del RCV.

© 2017 Elsevier España, S.L.U. y

Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.

What role does rheumatoid arthritis disease activity have in cardiovascular risk?

A B S T R A C T

Rheumatoid arthritis (RA) is associated with a 1.3 to 3-fold increase in mortality, being the major cause of death from cardiovascular complications (40%-50%). Therefore, the initial approach should include cardiovascular risk (CVR) assessment using algorithms adapted for this population. Although, SCOREm is an important advance, there are data indicating that subclinical atherosclerosis may be underdiagnosed.

Objective: To estimate the strength of association between carotid ultrasound and SCOREm in this population, as well as the implication of disease activity.

Keywords:

Rheumatoid arthritis
Chronic inflammation
Cardiovascular risk
Subclinical atherosclerosis
SCOREm
Carotid ultrasound

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: maramirez@secam.jccm.es (M.A. Ramírez Huaranga).

Methodology: Cross-sectional, observational, analytical study performed at the General Hospital of Ciudad Real, Spain, between June 2013 and May 2014. The evaluation of CVR was performed and, according to SCOREM, the population was divided into low and high (medium, high and very high) risk. We studied the presence of subclinical atherosclerosis in low-risk patients.

Results: Of the total of 119 RA patients, 73.1% had traditional risk factors. Thirty-eight patients were excluded because of a previous cardiovascular event, diabetes mellitus and/or nephropathy. Atheromatous plaque was observed in 14.63% of the low-risk population. The factor with the strongest association to the presence of subclinical atherosclerosis was a moderate or high activity of RA measured by the simplified disease activity index with an odds ratio of 4.95 (95% CI: 1.53–16.01).

Conclusions: Although there was an acceptable correlation between the presence of subclinical atherosclerosis and SCOREM, there was a considerable proportion of atheromatous plaques in low-risk patients. Disease activity was the risk factor most closely associated with increased CVR.

© 2017 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. All rights reserved.

Introducción

La artritis reumatoide (AR) afecta al 0,5-1% de la población, presenta una mortalidad de 1,3 a 3 veces superior a la población general y destaca la mortalidad de origen cardiovascular con un 40-50%¹⁻⁴.

Estudios como los de Solomon et al. y Maradit-Kremers et al. pusieron de manifiesto el incremento del riesgo de infarto agudo del miocardio (RR: 2,07-3,17) y accidente cerebrovascular (RR: 1,48) en los pacientes con AR^{5,6}, comparable con el descrito en la diabetes mellitus de tipo 2 (OR: 2,7-3,11)^{7,8}.

Si bien los factores de riesgo clásico son importantes en la patogénesis de la aterosclerosis, no explican completamente el incremento de los eventos cardiovasculares (ECV) descritos en este grupo de pacientes⁹⁻¹¹. Por lo que la enfermedad cardiovascular se considera actualmente como una manifestación extrarticular de la AR¹²⁻¹⁶. Esto hace necesaria la estimación del riesgo cardiovascular (RCV) a mediano-largo plazo¹⁷, con lo cual podremos priorizar las actividades de prevención y definir la intensidad con la que deben ser tratados dichos factores^{18,19}.

En el 2010, EULAR propuso por consenso para la valoración del RCV el uso del SCORE modificado (SCOREm), que consiste en multiplicar por un factor de conversión de 1,5 el resultado obtenido con el SCORE de los pacientes que reúnan 2 de los siguientes 3 criterios: duración de la enfermedad mayor o igual a 10 años, factor reumatoide (FR) o antipéptido cíclico citrulinado positivo (anti-CCP) y la presencia de manifestaciones extrarticulares²⁰. Sin embargo, se ha observado cómo esta herramienta y los factores tomados en cuenta subestiman dicho riesgo: se objetiva hasta un 12-30% de aterosclerosis subclínica por ecografía carotídea y el desarrollo de ECV a corto-mediano plazo en los pacientes clasificados de riesgo bajo/intermedio²¹⁻²⁶, por lo que en los últimos años se ha puesto mayor atención en otras características clínicas relacionadas con la AR que podrían estar más asociadas a un incremento en el riesgo de aterosclerosis subclínica, entre los que destacan el grado de actividad de la enfermedad, los marcadores de inflamación, grado de afectación o erosión articular o el uso de corticoides²⁷⁻³³.

El objetivo es estimar el papel de la actividad de la enfermedad en el desarrollo de aterosclerosis subclínica en los pacientes con AR de riesgo cardiovascular bajo.

Material y métodos

Se desarrolló un estudio observacional, transversal y analítico (ciego al estudio ecográfico) en los pacientes con AR (según los criterios ACR 1987 o ACR/EULAR 2010) del Hospital General Universitario de Ciudad Real (HGUCR) durante el periodo junio de 2013-mayo de 2014.

Se incluyó a los mayores de 18 años que aceptaron participar del estudio mediante la firma del consentimiento informado. Se excluyeron las artritis no filiadas o síndromes de superposición, los antecedentes o diagnósticos recientes de ECV previo, las diabetes mellitus o la insuficiencia renal (filtrado glomerular < 60 ml/min).

Se realizó una analítica completa que incluía los marcadores serológicos y de actividad (velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva, factor reumatoide y antipéptido citrulinado), así como un estudio metabólico para la valoración del RCV (glucemia basal, hemoglobina glucosilada, uricemia, perfil renal, lipídico y tiroideo). Se calculó el grado de actividad mediante el SDAI (n.º de articulaciones tumefactas, n.º de articulaciones dolorosas, valoración global del paciente, valoración global del médico y niveles de PCR). Para ello se recopilaron los registros de actividad mediante el SDAI en el último año, incluido el realizado al inicio del estudio, y se obtuvo un promedio de la actividad.

Se dividió a los pacientes con AR en RCV bajo y RCV alto (pacientes con riesgo medio, alto o muy alto) según el SCOREm.

Finalmente, se realizó un estudio de ecografía carotídea a cargo de un médico radiólogo que desconoció en todo momento el grupo de cada paciente. Se empleó un ecógrafo marca Toshiba Aplio XG, modelo Ssa-790A, transductor lineal de 7-10 MHz, haciendo hincapié en la medición del grosor íntima-media (GIM). Se consideró patológico si el GIM > 0,9 mm y mediante la presencia de placa ateromatosa (PA) (engrosamiento focal > 1,5 mm), según protocolo habitual³⁴⁻³⁶.

La información obtenida se introdujo en una base de datos de Microsoft Excel; se describieron las variables evaluadas usando medidas de frecuencia y medidas de tendencia central/dispersión y se evaluó la fuerza de asociación de las variables con la razón de momios y su intervalo de confianza al 95%. Para los análisis se usó STATA 12.0 y el cálculo de la corrección de Yates se realizó con el programa IBM SPSS 22.0. El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del HGUCR.

Resultados

Durante el periodo junio del 2013-mayo del 2014 aceptaron participar en el estudio un total de 119 pacientes con AR (63,87% mujeres; 36,13% hombres) (ver *tabla 1*).

En la población estudiada destaca una prevalencia elevada del 84,87% para la presencia de algún factor de RCV y del 73,1% para los factores de riesgo clásicos. Asimismo, un 6,72% había presentado un ECV al momento del estudio.

En cuanto al perfil clínico de la AR, se observa una prevalencia en torno al 79,83% de los marcadores serológicos positivos (FR o anti-CCP), así como un tiempo de evolución de la enfermedad mayor a 10 años en el 47% de nuestra población. Asimismo, un 66%

Tabla 1
Características clínicas de los 119 pacientes con artritis reumatoide del HGU CR

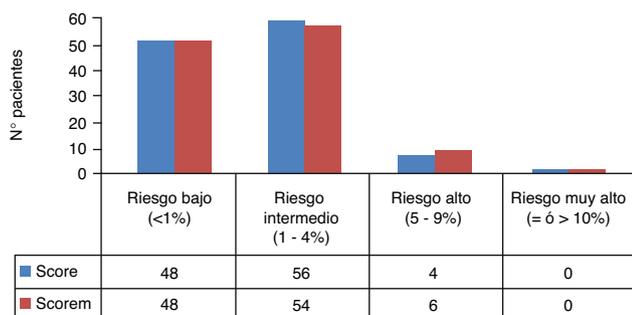
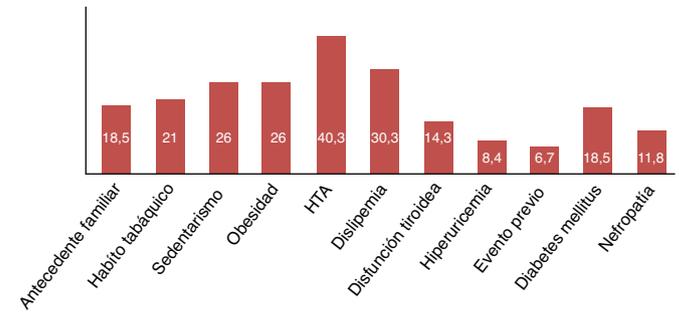
Características	N	% o intervalo
Sexo femenino	76	63,8
Edad promedio (años)	57,43	29-85
Índice de masa corporal (peso [kg]/talla ² [m])	27,47	16,44-49,48
Antecedente familiar de evento cardiovascular	22	18,48
Sedentarismo	31	26,05
Fumador activo	25	21
Hipertensión arterial	48	40,33
Dislipidemia	36	30,25
Disfunción tiroidea	17	14,28
Hiperuricemia	10	8,4
Enfermedad vascular conocida		
Evento cardiovascular previo	8	6,72
Diabetes de tipo 2	4	3,36
Nefropatía	2	1,68
Artritis reumatoide		
Tiempo de evolución ≥ 10 años	56	47,05
FR (+)	58	48,74
Anti-CCP (+)	82	68,9
Manifestaciones extraarticulares	28	23,53
PCR promedio (VN < 0,5 mg/dl)	1,13	0-14,4
VSG promedio (VN: hombres < 10 mm/h, mujeres < 20 mm/h)	22,63	2-98
Tratamiento actual		
Corticoides	5	4,2
Corticoides + FAME	76	63,87
Corticoides + FAME + biológico	14	11,77
FAME + biológico	6	5
Biológico + corticoides	9	7,56
Otras combinaciones	9	7,56
SDAI (remisión o baja actividad)	79	66,39

anti-CCP: antipéptido cíclico citrulinado; FAME: fármaco antirreumático modificador de la enfermedad; FR: factor reumatoide; kg: kilogramos; m: metros; PCR: proteína C reactiva; SDAI: *Simplified disease activity index*; VN: valor normal; VSG: velocidad de sedimentación globular.

se encontraba con un control adecuado de la enfermedad, tanto de forma global mediante el SDAI (remisión o baja actividad) como por la presencia de marcadores biológicos de actividad inflamatoria. El tratamiento más frecuente fue el uso de corticoterapia a dosis 5-10 mg/día de prednisona o equivalentes y fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (principalmente, metotrexato).

Para fines del estudio se excluyeron inicialmente 11 pacientes (9,24%) por presentar enfermedad vascular conocida (8 eventos previos, 4 diabetes mellitus y 2 nefropatías), por lo que quedó un total de 108 pacientes a los que se les realizó la analítica del estudio y el cálculo del SCOREm (48 de riesgo bajo y 60 de riesgo intermedio, alto y muy alto) (fig. 1).

Tras los resultados del estudio analítico específico (glucosa basal, perfil lipídico y tiroideo, creatinina, filtrado glomerular,

**Figura 1.** Distribución de los 108 pacientes tras el cálculo inicial mediante el SCORE y SCOREm.**Figura 2.** Prevalencia en porcentaje de los factores de riesgo cardiovascular en los 119 pacientes con artritis reumatoide.

hemoglobina glicada, ácido úrico, reactantes de fase aguda, FR, anti-CCP, etc.) se excluyeron 27 pacientes, 18 por hemoglobina glicada alterada y 12 por filtrado glomerular < 60 ml/min (3 pacientes con ambos hallazgos), lo que elevó la prevalencia de factores de RCV en nuestra población total (fig. 2).

De los 81 pacientes restantes (46 de riesgo bajo y 35 de riesgo intermedio, alto y muy alto), 10 pacientes no acudieron a la realización de la ecografía carotídea, por lo que finalmente se realizó el análisis del estudio a un total de 71 pacientes (41 de riesgo bajo y 30 de riesgo intermedio, alto y muy alto) (tabla 2). A todos los pacientes se les dieron recomendaciones generales de los estilos de vida saludables y a los de riesgo alto/muy alto se les pautó tratamiento según su perfil de RCV, con seguimiento posterior por su médico de Atención Primaria.

Las variables tomadas en cuenta para el cálculo del SCOREm fueron más prevalentes en el grupo de riesgo alto. Las variables que en el grupo de riesgo alto presentaron una diferencia estadísticamente

Tabla 2
Características clínicas de la población distribuida según su riesgo cardiovascular mediante la aplicación del SCOREm

Características (N.º de pacientes)	Riesgo alto por SCOREm (30)	Riesgo bajo por SCOREm (41)	p
Edad promedio (años) ^a	61,2	45	<0,001*
Sexo femenino (50) ^a	15	35	0,002*
Antecedentes familiares (13)	8	5	0,12
Fumador activo (20) ^a	10	10	0,4
Sedentarismo (15)	8	7	0,33
Hipertensión (19) ^a	12	7	0,03*
Dislipidemia (11) ^a	7	4	0,12
IMC promedio	27,71	26,96	0,47
Alteración tiroidea (10)	2	8	0,14
Hiperuricemia (5)	2	3	0,91
Tiempo de evolución > 10 años (28) ^a	12	16	0,93
FR(+) (38) ^a	18	20	0,35
Anti-CCP (+) (48) ^a	23	25	0,05*
Manifestación extrarticular (15) ^a	7	8	0,69
PCR alterada (37)	18	19	0,25
VSG alterada (47)	19	28	0,66
SDAI (mod y alta) (19)	13	6	0,009*

anti-CCP: antipéptido cíclico citrulinado; FR: factor reumatoide; IMC: índice de masa corporal; PCR: proteína C reactiva; SDAI: *Simplified disease activity index*; VSG: velocidad de sedimentación globular.

^a Variables tomadas en cuenta en el cálculo del SCOREm.

* Diferencia estadísticamente significativa.

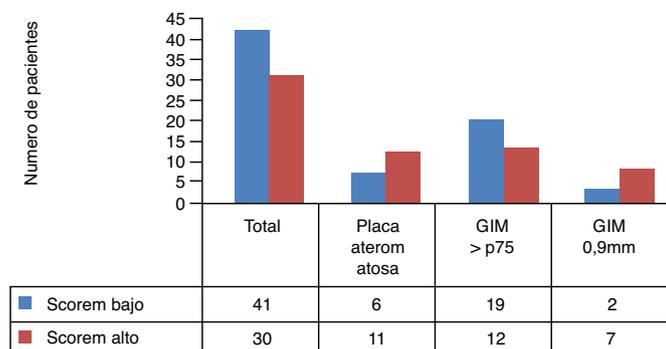


Figura 3. Distribución de los hallazgos ecográficos en los grupos de riesgo según SCOREm.

Tabla 3
Asociación entre SCOREm y aterosclerosis subclínica tipo placa ateromatosa

	Placa ateromatosa		OR e IC 95%	p
	+ (17)	- (54)		
SCOREm alto riesgo (30)	11	19	3,37 (1,07-10,56)	0,037
SCOREm bajo riesgo (41)	6	35		

Especificidad: 64,81% (IC 95%: 51,48-76,18); Poder: 67,43%; Sensibilidad: 64,71% (IC 95%: 41,3-82,69); VPN: 85,37% (IC 95%: 71,56-93,12); VPP: 36,67% (IC 95%: 21,87-54,49).

significativa ($p < 0,05$) fueron la edad, sexo, HTA, anti-CCP y actividad por SDAI.

El GIM promedio en la población de riesgo bajo por SCOREm fue de 0,65 mm y de 0,80 mm en los de alto riesgo. El resto de las características ecográficas según los grupos de riesgo se muestra en la **figura 3**.

Al realizar el análisis de la fuerza de asociación entre la estratificación del RCV por el SCOREm y los hallazgos mediante ecografía carotídea se puede observar que, según nuestros resultados, el estratificar como riesgo alto (intermedio, alto y muy alto) incrementa 3 veces el riesgo de presentar placa ateromatosa, con una $p = 0,037$. Sin embargo, destaca la existencia de un 14,63% de pacientes clasificados de bajo riesgo (6/41) que presentan aterosclerosis subclínica por la presencia de placa ateromatosa, lo que representa el 35,39% (6/17) del total de PA objetivadas en nuestra población de estudio (**tabla 3**).

Los resultados son similares si se hace el cálculo de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN usando como punto de corte el GIM $\geq 0,9$ mm (**tabla 4**). Sin embargo, los resultados varían si tomamos como referencia el percentil p75 del GIM en la población española sana, en la que la sensibilidad de esta herramienta desciende al 38,71%, lo que determina que un 46,34% de los pacientes clasificados de bajo riesgo por SCOREm presenten un GIM mayor al GIM p75 según sexo y edad. Por todo ello, la especificidad obtenida (55-64,81%) expresa una limitación en la capacidad que tiene esta prueba para detectar a los que no tienen la condición buscada (verdaderos negativos).

En cuanto a la asociación con el grado de actividad y aterosclerosis subclínica, es destacable la fuerte asociación, con un OR

Tabla 4
Asociación entre SCOREm y aterosclerosis subclínica tipo GIM $\geq 0,9$ mm

	GIM $\geq 0,9$ mm		OR e IC 95%	p/corrección de Yates
	+ (9)	- (62)		
SCOREm alto riesgo (30)	7	23	5,93% (1,13-31,01)	0,035/0,0514
SCOREm bajo riesgo (41)	2	39		

Especificidad: 62,9% (IC 95%: 50,46-73,84); Sensibilidad: 77,78% (IC 95%: 45,26-93,68); VPN: 95,12% (IC 95%: 83,86-98,65); VPP: 23,33% (IC 95%: 11,79-40,93).

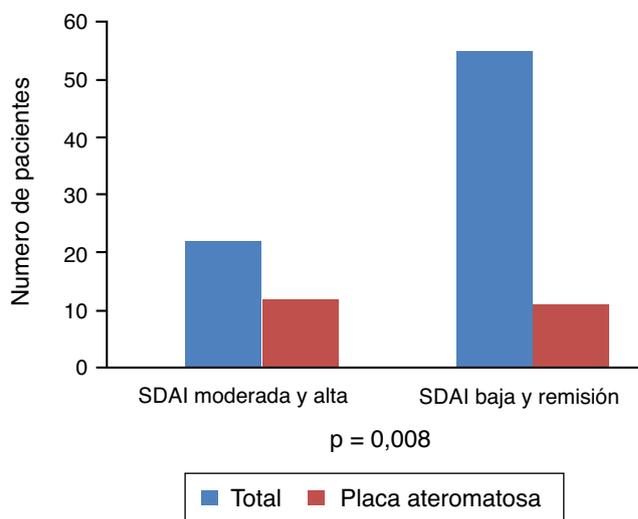


Figura 4. Asociación entre el grado de actividad por SDAI y la presencia de aterosclerosis subclínica.

4,95 y $p = 0,008$, entre la presencia de placa ateromatosa y el grado de actividad de la enfermedad medida de forma global con parámetros clínicos y analíticos por el SDAI y no solo por la elevación de los reactantes de fase aguda. Asimismo, la presencia de actividad de la enfermedad condicionaría un incremento del riesgo de presentar un GIM patológico: GIM $> 0,9$ mm (OR 2,5; IC 95: 0,59-10,55; $p = 0,21$) o GIM $> p75$ (OR 2,2; IC 95: 0,75-6,4; $p = 0,14$) con un intervalo de confianza bastante aceptable (**fig. 4**).

Los factores relacionados con la AR tomados en cuenta por EULAR para la modificación propuesta del SCORE presentaron una asociación con el incremento del riesgo de aterosclerosis subclínica, aunque esta no fue estadísticamente significativa: tiempo de evolución > 10 años ($p = 0,19$), FR ($p = 0,95$), anti-CCP ($p = 0,73$) y manifestaciones extrarticulares ($p = 0,34$).

Discusión

SCOREm y la infraestimación del riesgo cardiovascular

A pesar de los intentos por diseñar algoritmos para una adecuada estratificación del RCV en la población con AR (escala de Reynolds y el QRisk II) y las modificaciones propuestas por EULAR al SCORE, estas herramientas siguen presentando una sensibilidad y especificidad más baja de la esperada (68-87% y 55-76%, respectivamente), lo que ocasiona que hasta un 32% de los ECV puedan ocurrir en la población clasificada de bajo riesgo según estas herramientas^{26,37-41}. Incluso factores considerados hasta el momento como determinantes en el incremento del RCV (tiempo de enfermedad > 10 años, FR [+], anti-CCP [+], etc.) pueden no tener el impacto esperado en la estratificación del RCV^{21,42,43}.

En nuestro estudio observamos la presencia de placas ateromatosa en un 14,63% de la población catalogada de bajo riesgo según el SCOREm, con un GIM promedio de 0,6530 mm, valores que son mucho más elevados que los esperados en la población española

sana de bajo riesgo según el SCORE⁴⁴ (3% de placas ateromatosas y un GIM promedio de 0,56 mm [DE \pm 0,1078 mm]). Estos datos proporcionan al SCOREm una sensibilidad del 64,71% (IC 95%: 41,3-82,69) tomando como referencia la presencia de placa ateromatosa y del 38,71% (IC 95%: 23,73-56) si tomamos el GIM > p75, según edad y sexo en la población española. Es decir, si bien el SCOREm podría asociarse aceptablemente con la presencia de aterosclerosis subclínica (PA y GIM >0,9 mm) en los pacientes con AR, existe un porcentaje no despreciable en el grupo de bajo riesgo que no es detectado por esta herramienta. Hasta el momento, los estudios realizados de aterosclerosis subclínica centrados en el grupo de bajo riesgo son muy escasos y nuestros resultados son acordes con ellos, fundamentalmente, en el bajo nivel de especificidad que presenta el SCOREm como herramienta. En el estudio de Corrales et al.^{25,45,46} realizado en población española (Santander, norte de España), se objetivó la presencia aterosclerosis subclínica (GIM \geq 0,9 mm o presencia de PA) mediante ecografía carotídea hasta en un 13-33% de la población clasificada según el SCOREm como de riesgo bajo. Asimismo, un estudio holandés de Arts et al.⁴⁷, realizado sobre una cohorte de 1.050 pacientes con AR a lo largo de 10 años aproximadamente, registró 149 ECV, de los cuales un 32% se presentó en el grupo de bajo riesgo. Estos datos corroboran los resultados de otros estudios que postulan el bajo impacto final del SCOREm en los pacientes con riesgo intermedio y riesgo bajo²¹⁻²⁶. Es necesario el uso de otras herramientas o técnicas con mayor sensibilidad que nos permitan una estratificación más exacta y real. Por lo que, como en el estudio de Gonzalez-Gay et al.⁴⁸, se recomienda la utilización de la ecografía carotídea en aquellos pacientes de riesgo bajo/intermedio para su reclasificación.

Actividad de la enfermedad e incremento del riesgo cardiovascular

En nuestra cohorte se objetivó que el grado de actividad de la enfermedad de forma global mediante el SDAI es un factor de riesgo para el desarrollo de placa ateromatosa (OR 4,95; $p=0,008$). Por el contrario, las variables propuestas por EULAR para su incorporación en el SCORE (FR, anti-CCP, manifestaciones extrarticulares y tiempo de duración > 10 años) presentaron una tendencia de asociación con el incremento del riesgo de aterosclerosis subclínica, pero no fue significativa. Estos hallazgos son similares a los descritos en los estudios de Montes et al.⁴⁹ y Arts et al.⁵⁰, en los que ni el FR, ni el anti-CCP, ni el VSG, ni el tiempo de evolución estuvieron relacionados con la aterosclerosis subclínica o el EVC. Por el contrario, el grado de actividad mediante el DAS28 sí estuvo significativamente relacionado con el desarrollo de EVC ($p=0,002$)⁵⁰ y la presencia de placas ateromatosas ($p=0,005$)⁵¹. Asimismo, en el estudio de Myasoedova et al.⁵², en el que se valora la implicación del grado de actividad inflamatoria acumulada en el desarrollo de ECV en una serie de 525 pacientes con AR vs. 524 pacientes no AR ajustado según edad, sexo y factores de RCV tradicionales, se observa una incidencia de EVC similar entre los pacientes en remisión frente a los pacientes no AR (RR 0,90; IC 95%: 0,51-1,59). Sin embargo, los pacientes con AR en actividad intermedia y brotes acumulados de un año presentan un incremento del RCV de 1,37 (IC 95%: 1,01-1,89) y de 2,42 (IC 95%: 1,14-5,14), respectivamente, con relación a los pacientes no AR.

Finalmente, en la cohorte norteamericana de 24.989 pacientes con AR seguida a lo largo de 4 años, Solomon et al.⁵³ observaron que un grado de actividad alta medido por CDAI implicaba un incremento del 60% del riesgo de presentar un EVC sobre los que se encontraban en remisión (IC 95%: 23-80). Esta influencia determinante de la actividad en el incremento del RCV se puede observar incluso a nivel molecular y celular (prearterogénico), como lo demostró el estudio de Groot et al.⁵⁴, en el que se objetivó una relación directa y estadísticamente significativa entre el DAS28 y los

niveles de expresión de las moléculas de adhesión celular (VCAM-1 y factor de Von Willebrand) y los productos finales de la glicación avanzada. También lo demostró el estudio de Targónska-Stepniak et al.⁵⁵, que objetivó una relación directa de los niveles de amiloide sérico A y el grado de actividad mediante DAS28 ($p < 0,0001$) y la presencia de placas ateromatosas mediante ecografía carotídea ($p=0,04$).

La principal limitación de nuestro estudio fue el tamaño muestral (N=71). Esto genera un poder estadístico de 67,43%. No obstante, hemos obtenido resultados relevantes y con significación estadística suficiente.

Conclusiones

Si bien existe una aceptable fuerza de asociación entre la presencia de aterosclerosis subclínica mediante ecografía carotídea y la tabla de estratificación SCOREm propuesta por EULAR, esta infraestima el riesgo en un 14,63% de la población clasificada de riesgo bajo que presenta placas ateromatosas, lo que le proporciona una baja sensibilidad y especificidad como herramienta de *screening*. Es por ello por lo que recomendamos la realización de la ecografía carotídea en los pacientes con AR que inicialmente no son clasificados como de alto/muy alto riesgo según las tablas de estratificación disponibles. Esto nos permitiría reestratificar a los pacientes considerados inicialmente de riesgo bajo/intermedio y, de esta forma, cambiar nuestra actitud clínica, terapéutica y de seguimiento. Por todo ello, es imprescindible la creación de una herramienta específica para pacientes con AR que permita calcular su RCV real, tomando en cuenta factores que estén fuertemente relacionados con el RCV.

Dado que uno de los factores de riesgo más asociado a la presencia de aterosclerosis subclínica fue el grado de actividad inflamatoria, el objetivo de nuestro abordaje «treat to target» influirá no solo en el control del dolor y la mejoría funcional, sino en la disminución del RCV de nuestros pacientes.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Ninguno de los autores declara conflictos de interés.

Agradecimientos

El presente estudio no hubiera sido posible sin la dedicación y compromiso de los autores, ni sin el apoyo desinteresado de los Servicios de Reumatología, Radiodiagnóstico y Análisis Clínicos del Hospital Universitario de Ciudad Real.

Bibliografía

1. Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT, Fries JF, Bloch DA, Williams CA, et al. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1994;37:481-94.
2. Paredes S, Masana L. Mortalidad global y por enfermedad cardiovascular en pacientes con artritis reumatoide. *Clin Invest Arteriosclerosis.* 2001;13:70-9.

3. Myasoedova E, Davis JM 3rd, Crowson CS, Gabriel SE. Epidemiology of rheumatoid arthritis: Rheumatoid arthritis and mortality. *Curr Rheumatol Rep.* 2010;12:379–85.
4. Toledano E, Candelas G, Rosales Z, Martínez-Prada C, León L, Abásolo L, et al. A meta-analysis of mortality in rheumatic diseases. *Reumatol Clin.* 2012;8:334–41.
5. Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB, Cannuscio CC, Mandl LA, Manson JE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation.* 2003;107:1303–7.
6. Maradit-Kremers H, Crowson CS, Nicola PJ, Ballman KV, Roger VL, Jacobsen SJ, et al. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: A population based cohort study. *Arthritis Rheum.* 2005;52:402–11.
7. Van Halm VP, Peters MJ, Voskuyl AE, Boers M, Lems WF, Dijkman B, et al. Rheumatoid arthritis versus type 2 diabetes as a risk factor for cardiovascular disease, a cross-sectional study. The CARRE Investigation. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1395–400.
8. Peters MJ, van Halm VP, 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 Rheum.* 2009;61:1571–9.
9. 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;44:2737–45.
10. Martínez-Taboada VM. ¿Está incrementada la mortalidad cardiovascular en la artritis reumatoide? Posición a favor. *Reumatol Clin.* 2006;2:45–8.
11. Pieringer H, Pchiler M. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with rheumatoid arthritis: Vascular alterations and possible clinical implications. *Q J Med.* 2011;104:13–26.
12. Van Doornum S, McColl G, Wicks IP. Accelerated atherosclerosis: An extraarticular feature of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2002;46:862–73.
13. 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;108:1362–70.
14. Al-Aly Z, Pan H, Zeringue A, Xian H, McDonald JR, El-Achkar TM, et al. Tumor necrosis factor- α blockade, cardiovascular outcomes and survival in rheumatoid arthritis. *Transl Res.* 2011;157:10–8.
15. Provan SA, Semb AG, Hisdal J, Strandén E, Agewall S, Dagfinrud H, et al. Remission is the goal for cardiovascular risk management in the patients with rheumatoid arthritis: A cross-sectional comparative study. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:812–7.
16. Gkaliagkousi E, Gavriilaki E, Dounmas M, Petidis K, Aslanidis S, Stella D. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: Pathogenesis, diagnosis and management. *J Clin Rheumatol.* 2012;18:422–30.
17. Reiner Z, Catapano AL, de Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, 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;32:1769–818.
18. Medrano MJ, Cerrato E, Boix R, Delgado-Rodríguez M. Factores de riesgo cardiovascular en la población española: metaanálisis de estudios transversales. *Med Clin (Barc).* 2005;124:606–12.
19. Amariles P, Machuca M, Jiménez-Faus A, Silva-Castro MM, Sabater D, Baena MI, et al. Riesgo cardiovascular: Componentes, valoración e intervenciones preventivas. *Ars Pharmaceutica.* 2004;45:187–210.
20. Peters MJ, Symmons DP, McCarney D, Dijkman 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.
21. Crowson CS, Gabriel SE. Towards improving cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis: The need for accurate risk assessment. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:719–21.
22. Miasoedova EE, Obzherina SV, Sviatova ND, Miasoedova SE. Predictors of cardiovascular and cerebral complications in patients with rheumatoid arthritis. *Klin Med.* 2012;90:46–51.
23. 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;31:35–9.
24. Rosales JL, Salvatierra J, Llorca J, Magro C, González MA, Cantero J, et al. Cardiovascular risk assessment in rheumatoid arthritis: Impact of the EULAR recommendations on a national calibrated score risk index. *Clin Exp Rheumatol.* 2014;32:237–42.
25. 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.
26. Arts EE, Popa C, den Broeder AA, Semb AG, Toms T, Kitas GD, et al. Performance of 4 current risk algorithms in predicting cardiovascular events in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:668–74.
27. Gabriel SE, Crowson CS. Risk factors for cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2012;24:171–6.
28. 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;69:1920–5.
29. Gaujoux-Viala C, Mouterde G, Baillet A, Claudepierre P, Fautrel B, Le Loët X, et al. Evaluating disease activity in rheumatoid arthritis: Which composite index is best? A systematic literature analysis of studies comparing the psychometric properties of the DAS, DAS28, SDAI and CDAI. *Joint Bone Spine.* 2012;79:149–55.
30. Salazar Soler A, Pinto Sala X, Maña Rey J, Pujol Farriols R. Respuesta inflamatoria, metabolismo del colesterol y arteriosclerosis. *An Med Interna (Madrid).* 2001;18:100–4.
31. Libby P. Role of inflammation in atherosclerosis associated with rheumatoid arthritis. *Am J Med.* 2008;121:S21–31.
32. Kozera L, Andrews J, Morgan AW. Cardiovascular risk and rheumatoid arthritis—the next step: Differentiating truly soluble biomarkers of cardiovascular risk from surrogate measures of inflammation. *Rheumatology.* 2011;50:1944–54.
33. Knowlton N, Wages JA, Centola MB, Giles J, Bathon J, Quiroga C, et al. Apolipoprotein B-containing subclasses as risk factors for cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res.* 2012;64:993–1000.
34. 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;55:1600–7.
35. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarencu P, Bornstein N, et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004–2006–2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovasc Dis.* 2012;34:290–6.
36. Jarauta E, Mateo-Gallego R, Bea A, Buriillo E, Calmarza P, Civeira F. Grosor íntima-media carotídeo en sujetos sin factores de riesgo cardiovascular. *Rev Esp Cardiol.* 2010;63:97–102.
37. 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.
38. 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;297:611–9.
39. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, Minhas R, Sheikh A, et al. Predicting cardiovascular risk in England and Wales: Prospective derivation and validation of QRISK2. *BMJ.* 2008;336:1475–82.
40. D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: The Framingham Heart Study. *Circulation.* 2008;117:743–53.
41. Symmons DPM. Do we need a disease-specific cardiovascular risk calculator for patients with rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheumatol.* 2015;67:1990–4.
42. Holmqvist ME, Wedren S, Jacobsson LT, Klareskog L, Nyberg F, Rantapää-Dahlqvist S, et al. Rapid increase in myocardial infarction risk following diagnosis of rheumatoid arthritis amongst patients diagnosed between 1995 and 2006. *J Intern Med.* 2010;268:578–85.
43. Sodergren A, Karp K, Boman K, Eriksson C, Lundström E, Smedby T, et al. Atherosclerosis in early rheumatoid arthritis: Very early endothelial activation and rapid progression of intima media thickness. *Arthritis Res Ther.* 2010;12:R158.
44. Aguilar-Shea AL, Calvo E, Zamorano JL. Grosor íntimo-medial carotídeo y su relación con la función SCORE en España. *Med Clin.* 2011;136:653–8.
45. Corrales A, Parras 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.
46. Corrales A, Dessein PH, Tsang L, Pina T, Blanco R, González-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;17:55, <http://dx.doi.org/10.1186/s13075-015-0576-7>.
47. Arts EE, Popa CD, den Broeder AA, 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;75:674–80.
48. 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.
49. Montes A, Corrales A, Calaza M, Lopez-Mejias R, Parra JA, González-Gay MA, et al. Lack of replication of an association between anti-citrullinated fibrinogen and subclinical atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67:2861–5.
50. Arts EE, Fransen J, den Broeder AA, Popa CD, van Riel PL. 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.
51. Ozen G, Sunbul M, Atagunduz P, Direskeneli H, Tigen K, Inanc N. The 2013 ACC/AHA 10-year atherosclerotic cardiovascular disease risk index is better than SCORE and QRisk II in rheumatoid arthritis: Is it enough? *Rheumatology (Oxford).* 2016;55:513–22.
52. Myasoedova E, Chandran A, Ilhan B, Major BT, Michet CJ, Matteson E I, et al. The role of rheumatoid arthritis (RA) flare and cumulative burden of RA severity in the risk of cardiovascular disease. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:560–5.
53. Solomon DH, Reed GW, Kremer JM, Curtis JR, Farkouh ME, Harrold LR, et al. Disease activity rheumatoid arthritis and the risk of cardiovascular events. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67:1449–55.

54. Groot L, Jager NA, Westra J, Smit AJ, Kallenberg CGM, Posthumus MD, et al. Does reduction of disease activity improve early markers of cardiovascular disease in newly diagnosed rheumatoid arthritis patients? *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54:1257–61.
55. Targonska-Stepniak B, Majdan M. Serum amyloid A as marker of persistent inflammation and indicator of cardiovascular and renal involvement in patients with rheumatoid arthritis. *Mediators Inflamm.* 2014;2014:793628, <http://dx.doi.org/10.1155/2014/793628>.