



**VALORACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR
MEDIANTE TÉCNICAS NO INVASIVAS EN
PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE**

Tesis Doctoral

Montserrat Robustillo Villarino

Universidad de Cantabria

Facultad de Medicina

Directores:

Profesor Miguel Ángel González-Gay Mantecón

Profesor Javier Llorca



Miguel Ángel González-Gay Mantecón, Profesor Titular de Medicina (Reumatología) de la Universidad de Cantabria, y Javier Llorca Díaz, Catedrático de Medicina Preventiva y Salud Pública de la Universidad de Cantabria,

CERTIFICAN:

Que el trabajo titulado Valoración del riesgo cardiovascular mediante técnicas no invasivas en pacientes con artritis reumatoide, que presenta Dña. Montserrat Robustillo Villarino para optar al grado de Doctor ha sido realizado bajo nuestra dirección y reúne las características de originalidad y rigor científico requeridas.

Y para que conste y surta los efectos oportunos, expiden el presente certificado en Santander, a 1 de abril de 2016.

A mi familia

Agradecimientos

En primer lugar, agradecer la dedicación, los consejos, la ayuda y el soporte recibido a los tutores de esta tesis, los Profesores Llorca y González-Gay.

Al Dr Rodilla, quien nos introdujo en el mundo de la rigidez arterial y dio pie a esta tesis.

Agradezco el apoyo que me da mi gente. A Carlos, con quien comparto vagón de tren y juntos emprendimos un camino común hace varios años, que día a día va dando buenos frutos. Gracias por el cariño que me das, tu generosidad, tu bondad, tu grandeza y el humor con el que me ayudas a ver las cosas. Todo ello me aporta serenidad y bienestar, herramientas indispensables para llevar a cabo este trabajo.

A mi madre, la persona que siempre tengo a mi lado, que me quiere sin condición y me ayuda a confiar en mí misma.

A mi padre, tan ilusionado con la realización de este proyecto. Creo que, en parte, gracias a su disciplina me encuentro en el lugar en el que estoy hoy.

A mi hermana, con quien hablamos de tomo menos de medicina y me ayuda a desconectar en momentos de mayor estrés.

A Santi, quien sigue en la memoria de todos nosotros. Como te expliqué muchas veces, me enseñaste a saber estar y aprendí de tu bondad. A ti, con quien compartí experiencias desde que nacimos y fuimos en muchos aspectos de nuestra vida en paralelo, con ilusiones compartidas. Seguro que a estas alturas podría haber contado con tu experiencia para completar este proyecto y estarías orgulloso de haber formado parte del mismo.

Gracias a Juanjo, un gran compañero de trabajo y amigo, a quien admiro por la paciencia, lo bueno y trabajador que es. Con su ayuda me inicié en este camino del riesgo cardiovascular, pero más importante fue su apoyo para crecer como reumatóloga.

A mis amigos y compañeros de la residencia Paula, Núria, Pili, María's, Diana, Ivan, Laura, Pepe, Jesus, Javi, Xavi, Carmen, Joan Miquel, con quienes compartí unos años

muy especiales de mi vida en los que aprendí y crecí como persona y profesional. Todos fuisteis protagonistas en las mil y una experiencias que compartimos con buen humor y de forma constructiva. Vosotros también sois una de las fichas que forman parte de este puzle.

Mis amigos de la facultad, Maria, Laura, Idoia, Víctor y muchos más que ahora siguen otros caminos. Junto a ellos descubrí la medicina y el seguir reuniéndonos nos permite recordar cómo fueron aquellos inicios.

A Pepa y a Manoli, porque sin su humor, su colaboración y su organización esto no lo habría llevado a cabo!

A todos los pacientes que con desinterés e interés al mismo tiempo, participaron en este estudio y lo hicieron posible.

Sin la colaboración de todos vosotros este trabajo no hubiera sido posible. GRACIAS

Contenido

ABREVIATURAS	13
INTRODUCCIÓN.....	19
EFECTO DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR SOBRE EL PRONÓSTICO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE	19
MECANISMOS INFLAMATORIOS EN LA FORMACIÓN DE LA PLACA DE ATEROMA	20
LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA SISTÉMICA Y EL DAÑO TISULAR.....	23
EL EFECTO DE LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR CLÁSICOS EN LA ARTRITIS REUMATOIDE	24
Tabaquismo.....	24
Alteraciones en el metabolismo lipídico.....	24
Hipertensión arterial.....	25
Obesidad	26
Resistencia insulínica y diabetes mellitus (DM)	26
Ejercicio físico.....	27
EFECTO DE LOS TRATAMIENTOS UTILIZADOS PARA LA ARTRITIS REUMATOIDE SOBRE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR.....	27
Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)	28
Glucocorticoides (GC)	28
Fármacos modificadores de la enfermedad (FAME).....	29
MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DE DETERMINACIÓN DE DISFUNCIÓN ENDOTELIAL.....	30
Vasodilatación dependiente de endotelio (VDE).....	30
MÉTODOS DIAGNÓSTICOS CLÍNICOS DE DAÑO VASCULAR.....	31
Ecografía carotídea	31
Índice tobillo-brazo	33
Cuantificación del calcio coronario.....	34
Determinación de la rigidez arterial mediante la medición de la velocidad de onda de pulso (VOP).....	35
Índice de aumentación o “augmentation index” (Alx)	36
HIPÓTESIS DE TRABAJO.....	41
OBJETIVOS.....	41
OBJETIVO PRIMARIO.....	41
OBJETIVOS SECUNDARIOS	41
PACIENTES Y MÉTODOS	45
DISEÑO DEL ESTUDIO.....	45

ÁMBITO Y POBLACIÓN DE ESTUDIO	45
CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	45
Criterios de Inclusión	45
Criterios de exclusión.....	46
VARIABLES DEL ESTUDIO	46
Variables clínicas y epidemiológicas	46
Variables analíticas	48
Variables del estudio vascular	48
Otras variables	48
METODOLOGÍA DEL ESTUDIO	49
Variables de riesgo vascular.....	49
Detección de daño vascular	50
SEGURIDAD DEL ESTUDIO	52
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	52
RESULTADOS	57
ESTUDIO DESCRIPTIVO.....	57
Descripción de la población	57
Características de la artritis reumatoide.....	57
Variables de riesgo cardiovascular.....	58
Presencia de enfermedad vascular subclínica	58
RELACIÓN ENTRE VELOCIDAD ONDA PULSO Y MARCADORES DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR	59
VOP y parámetros relacionados con la enfermedad inflamatoria.....	59
VOP, parámetros vasculares y de estratificación de riesgo CV.....	61
VOP y variables de daño vascular	64
VOP como marcador de factores de riesgo CV o daño vascular subclínico.....	65
ASOCIACIÓN ENTRE ÍNDICE DE AUMENTO (AIX) Y MARCADORES DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR	66
Aix y parámetros relacionados con la enfermedad inflamatoria	66
Aix, parámetros vasculares y de estratificación de riesgo CV.....	68
Aix y variables de daño vascular	70
TABLAS	75
FIGURAS	107
DISCUSIÓN	111
ESTUDIO DE LA ENFERMEDAD VASCULAR: VELOCIDAD DE ONDA DE PULSO	113

RELACIÓN ENTRE LA VELOCIDAD DE ONDA DE PULSO Y EL ÍNDICE DE AUMENTO CON MARCADORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR	115
Velocidad de Onda de Pulso	115
Índice de Aumento.....	117
ASOCIACIÓN ENTRE VELOCIDAD DE LA ONDA DE PULSO E ÍNDICE DE AUMENTO CON MARCADORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR: ANÁLISIS ESTRATIFICADO	119
Velocidad de Onda de Pulso	119
Índice de Aumento.....	121
INFLUENCIA DE LA VELOCIDAD DE LA ONDA DE PULSO Y EL ÍNDICE DE AUMENTO SOBRE PARÁMETROS DE RIESGO CARDIOVASCULAR: GROSOR DE ÍNTIMA MEDIA CAROTÍDEO, PRESENCIA DE PLACA DE ATEROMA, SCORE MODIFICADO.....	125
Velocidad de Onda de Pulso	125
LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	127
CONCLUSIONES.....	131
BIBLIOGRAFÍA.....	135
ANEXOS	149
CRITERIOS EULAR/ACR DE CLASIFICACIÓN DE ARTRITIS REUMATOIDE	149
ECOGRAFÍA CAROTÍDEA: MEDICIÓN DEL GROSOR DE ÍNTIMA MEDIA Y DETECCIÓN DE PLACAS DE ATEROMA.....	151
FUNDAMENTOS ANATÓMICOS.....	151
FUNDAMENTOS TÉCNICOS	152
DETECCIÓN DE PLACAS DE ATEROMA	155
MEDICIÓN DEL GROSOR ÍNTIMA-MEDIA	155
TABLA SCORE CALIBRADA PARA ESPAÑA	159
RIESGO ESTIMADO DE MORTALIDAD CARDIOVASCULAR EN 10 AÑOS, PARA VALORES ESPECÍFICOS DE PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA, COLESTEROL TOTAL, SEGÚN HÁBITO TABÁQUICO, GÉNERO Y EDAD	159

ABREVIATURAS

ACC: Arteria carotidea común

ACR: "American College of Rheumatology"

AE: Aterosclerosis

AINE: Antiinflamatorios no esteroideos

Alx: Índice de aumentación

AntiHTA: Antihipertensivo

Anti-PCC: Anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado

Anti-TNF α : Anticuerpos anti factor de necrosis tumoral α

AR: Artritis reumatoide

CE: Conformité Européenne

CV: Cardiovascular

DE: Desviación estándar

DL: Dislipemia

DM: Diabetes Mellitus

ECV: Enfermedad cardiovascular

EULAR: "European Union Against Rheumatism"

FAME: Fármaco modificador de la enfermedad

FR: Factor reumatoide

FRCV: Factores de riesgo cardiovascular

GC: Glucocorticoides

GIM: Grosor íntima media

GIMc: Grosor íntima media carotídeo

HAQ: "Health Assessment Questionnaire"

HDL: High density lipoprotein

HLA II: Sistema mayor de histocompatibilidad tipo 2

HTA: Hipertensión arterial

IAM: Infarto agudo de miocardio
IC: Intervalo de confianza
IMC: Índice de masa corporal
IL-1: Interleucina 1
IL-6: Interleucina 6
ITB: Índice tobillo-brazo
LDL: “Low density lipoprotein”
mSCORE: SCORE modificado
MTX: Metotrexato
NAT: Número de articulaciones tumefactas
NAD: Número de articulaciones dolorosas
ON: Óxido nítrico
OR: Odds ratio
PAS: Presión arterial sistólica
PCR: Proteína C reactiva
QIMT: “Quality intima media thickness”
RCV: Riesgo cardiovascular
Resist vasc perif: Resistencia vascular periférica
RI: Resistencia a la insulina
SCA: Score de calcio coronario
SCORE: “systematic coronary risk evaluation”
TAD: Tensión arterial diastólica
TAS: Tensión arterial sistólica
TADc: Tensión arterial diastólica central
TASc: Tensión arterial sistólica central
TC: Tomografía computerizada
TNF α : Factor de necrosis tumoral α
VDE: Vasodilatación dependiente de endotelio

VOP: Velocidad de onda de pulso

VSG: Velocidad de sedimentación globular

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

EFECTO DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR SOBRE EL PRONÓSTICO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta fundamentalmente a las articulaciones periféricas con membrana sinovial. La inflamación mantenida repercute negativamente sobre la función física del paciente y es la causa de aparición de morbilidades a corto y largo plazo. Además, los pacientes con AR presentan una disminución de la expectativa de vida (Humphreys et al. 2014; Dadoun et al. 2013) comparados con la población general, fundamentalmente a expensas de complicaciones cardiovasculares (CV) (Aviña-Zubieta et al. 2008). Como en pacientes diabéticos, se ha descrito que se producen mayor número de eventos cardíacos isquémicos silentes y más casos de muerte súbita que en la población general (Maradit-Kremers et al. 2005). Por último, se ha descrito que los eventos isquémicos se producen a edades más tempranas y se han registrado mayor número de desenlaces fatales que en la población general (Goodson et al. 2005). De entre los factores demográficos y los relacionados con la enfermedad, el “Health Assessment Questionnaire” (HAQ) y el cuestionario de calidad de vida SF-36 son los que se comportan como mejores predictores de mortalidad de pacientes con AR (Michaud K et al. 2012).

Numerosos estudios realizados en cohortes prospectivas de poblaciones con AR, con distintos periodos de seguimiento, destacan, como ya se ha mencionado previamente, que la principal causa de mortalidad es la enfermedad cardiovascular (ECV), y esto se traduce en un acortamiento de la esperanza de vida, entre 3 y 10 años (Carmona et al. 2010). Entre los eventos cardiovasculares, independientemente de los factores de riesgo tradicionales, el que más produce mortalidad en este grupo poblacional es el infarto de miocardio (Symmons y Gabriel 2011; Christophe Meune et al. 2010) seguido de los accidentes vasculares cerebrales (Christophe Meune et al. 2010).

La aparición e implementación de nuevas terapias para el tratamiento de la inflamación crónica como es el metotrexato o las terapias biológicas, han demostrado su efectividad y han mejorado el pronóstico funcional de los pacientes, pero la relación de esas mejoras con el pronóstico vital es controvertido (Dadoun et al. 2013; C. Meune et al. 2009).

Por lo tanto, la AR es una enfermedad que no sólo afecta la calidad de vida del paciente desde el punto de vista articular, sino que además provoca un incremento de morbilidad y mortalidad secundaria a la enfermedad cardiovascular, hecho que se traduce en una disminución de la esperanza de vida en ambos sexos. La explicación a este fenómeno es que se produce un fenómeno de aterosclerosis acelerada (Gonzalez-Gay et al. 2005; Kahlenberg et al. 2013) debido a la inflamación sistémica crónica, por lo que la enfermedad inflamatoria se comportaría como un factor de riesgo cardiovascular en sí misma.

MECANISMOS INFLAMATORIOS EN LA FORMACIÓN DE LA PLACA DE ATEROMA

Las razones por las que se da un proceso de aterosclerosis acelerado y un incremento de morbilidad y mortalidad cardiovascular asociada en pacientes con AR no están del todo aclaradas, pero se piensa que los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) clásicos como la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, la dislipemia o el tabaquismo, no explican por sí solos este incremento (I. D. del Rincón et al. 2001; Solomon et al. 2010; Avouac et al. 2014). Se cree que los factores genéticos y las diferentes vías de la inflamación crónica pueden estar jugando un papel importante mediante un proceso de alteración de la función endotelial y modificación de la estructura vascular (Gonzalez-Gay et al. 2007). Por todo ello, la AR se considera un factor de riesgo independiente para el desarrollo de aterosclerosis (AE), que podría estar acelerada por mecanismos autoinmunes e inflamatorios (Gonzalez-Gay et al. 2005).

La AE es una enfermedad inflamatoria crónica que presenta una evolución dinámica y lleva a la formación de lesiones en arterias musculares y elásticas de todos los tamaños en cualquier territorio del organismo. En los estadios iniciales de la enfermedad vascular se producen dos lesiones principalmente: la hipertrofia de la pared denominada arterioesclerosis, y la formación de placas denominado aterosclerosis. El fenómeno de arterioesclerosis se produce por una hipertrofia de la musculatura lisa de la pared vascular que provoca rigidez arterial y cambios en el flujo sanguíneo. En la AE se forman placas subendoteliales, resultado del acúmulo de material lipídico, tejido fibroso y depósitos de calcio, que estenosan la luz vascular y, por lo tanto, también altera el flujo sanguíneo.

El factor a partir del cual se desarrolla la enfermedad aterosclerótica se considera que es la disfunción endotelial. Se conoce que el endotelio es una fuente y diana de numerosos agentes vasoactivos, que ejercen su acción sobre el endotelio y la musculatura lisa vascular y, por tanto, se comporta como un importante agente regulador de la rigidez arterial. Estas acciones las realiza mediante el óxido nítrico (ON) tras la activación del óxido nítrico sintasa, que inhibe la agregación plaquetaria, la oxidación de la LDL y la expresión de moléculas de adhesión, entre otras acciones. En las etapas iniciales de la enfermedad aterosclerótica se produce una alteración en la disponibilidad del ON, secundario a un descenso de la producción y/o un aumento de su inactivación y como resultado, se produce un incremento de la rigidez arterial.

La disfunción endotelial permite un incremento de permeabilidad del endotelio a proteínas plasmáticas, principalmente para las LDL, que se acumulan en la capa íntima arterial donde se da un proceso de modificación y oxidación. Esta transformación de las LDL es un estímulo inflamatorio muy importante para el endotelio, cuya activación da lugar a la expresión de unas proteínas de adhesión de la familia de las selectinas, de forma que se inicia una fase de reclutamiento de leucocitos, adhesión, migración e internalización de monocitos a la superficie endotelial.

Cuando los monocitos se sitúan a nivel subendotelial, fagocitan las LDL oxidadas depositadas en la pared arterial, aumentan su contenido lipídico y se transforman en células espumosas (Hansson 2005). La internalización de LDL oxidadas en el macrófago

se realiza a través de tres receptores principalmente: un tipo de receptores regulables por el colesterol intracelular (Virmani et al. 2000), otros receptores que internalizan las LDL mientras el exterior celular sea rico en colesterol, y el tercer tipo de receptores son los “toll-like receptors”, que actúan independientemente de las concentraciones de colesterol intra y extracelulares, cuya activación inicia la secreción de proteasas, radicales libres y citocinas proinflamatorias como el TNF α y la interleucina 1 (IL-1) (Hansson 2005). Estas citocinas favorecen la proliferación de células de músculo liso y producción de matriz extracelular. La células de músculo liso de la capa media migran a la capa íntima, donde pierden su función vasoconstrictora y adoptan una actitud estática, consistente en la producción de elementos de matriz extracelular, como el colágeno y la elastina, que a su vez aumentan el grosor de la íntima vascular y estenosan la luz vascular.

Además de los macrófagos, en la lesión aterosclerótica también abundan linfocitos, especialmente los tipo T CD4+Th1, que interactúan con los macrófagos a través del reconocimiento de antígenos presentados mediante el sistema mayor de histocompatibilidad tipo 2 (HLA II) (Hansson 2005) principalmente LDL oxidadas. Esta interacción activa la secreción de citocinas sobre todo interferón γ (McLaren y Ramji 2009), que inhibe la proliferación de músculo liso y síntesis de colágeno, y estimula la síntesis de TNF α e IL-1, citocinas que actúan de forma sinérgica (Hansson 2005) y perpetúan el proceso inflamatorio (McLaren et al. 2011). El efecto conjunto de las tres citocinas mencionadas favorece la producción local de interleucina 6 (IL-6) en la pared vascular lesionada, que a su vez estimula la síntesis de proteína C reactiva y fibrinógeno a nivel hepático.

Como ya se ha explicado previamente, los macrófagos cuentan con unos receptores que permiten fagocitar LDL oxidadas de forma no regulada, es decir, independientemente de la cantidad de lípidos intracelulares. Este mecanismo puede favorecer en determinado momento la apoptosis celular en el endotelio vascular y desencadenar la cascada inflamatoria (Falck-Hansen, Kassiteridi, y Monaco 2013). Por otro lado, se piensa que agentes pro inflamatorios como los que se sintetizan en enfermedades inflamatorias, también pueden provocar un daño endotelial que desencadene el proceso arteriosclerótico (X. Li, Deroide, y Mallat 2014).

LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA SISTÉMICA Y EL DAÑO TISULAR

La AR es un ejemplo de enfermedad inflamatoria crónica cuya diana inicial se considera que es el tejido sinovial de las articulaciones. El fenómeno inflamatorio provoca la síntesis y liberación de citocinas proinflamatorias a torrente sanguíneo, que tienen efectos proaterogénicos sobre diversos tejidos. A nivel de la musculatura estriada provoca un incremento de resistencia insulínica, sobre el tejido adiposo un incremento de lipólisis, en el hígado activa la síntesis de PCR y fibrinógeno, y en los vasos sanguíneos produce cambios proaterogénicos como son el estrés oxidativo y la activación endotelial (Ku et al. 2009).

Se ha observado ya en fases quiescentes de la enfermedad que se produce un estímulo inflamatorio continuo y sostenido. Este efecto inflamatorio se puede medir mediante determinaciones de proteína C reactiva (PCR), de la cual se ha demostrado su acción sobre la activación del complemento y a las células endoteliales para expresar moléculas de adhesión. De entre el rango de valores que puede adoptar la PCR, de las variaciones de los valores situados por debajo de 10mg/L se le han atribuido potentes propiedades arterioscleróticas (Biasucci, CDC, y AHA 2004; Blake y Ridker 2001; Calabrò, Golia, y Yeh 2009) mientras que valores por encima de 10mg/L se consideran marcadores inespecíficos de fase aguda.

Como se ha señalado previamente, las citocinas inflamatorias ejercen un efecto deletéreo sobre el endotelio. El daño endotelial se considera un estadio precoz de la enfermedad aterosclerótica, y en el contexto de la AR este daño se ve empeorado por la dislipemia y el déficit de síntesis ON que conducen a la disfunción endotelial.

El estudio de la función endotelial se ha realizado mediante la dilatación dependiente de endotelio tras un tiempo de isquemia en arteria braquial, y se ha observado que en pacientes con AR le larga evolución sin enfermedad cardiovascular conocida, tienen una vasodilatación dependiente menor que en población general

(Carlos Gonzalez-Juanatey et al. 2003). Este hecho también ha sido observado en pacientes jóvenes con AR con baja actividad clínica (Vaudo et al. 2004).

EL EFECTO DE LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR CLÁSICOS EN LA ARTRITIS REUMATOIDE

Tabaquismo

En pacientes que padecen enfermedades inflamatorias crónicas como en el caso de la AR, se ha observado que presentan un mayor número comorbilidades como son los factores de riesgo cardiovascular clásicos (Verstappen y Symmons 2011). El tabaquismo ha demostrado ser un factor de riesgo de desarrollo de la enfermedad, ya que está relacionado con la positividad del factor reumatoide (FR) y la formación de anticuerpos anti péptido citrulinado (Sakkas et al. 2014). Por lo tanto, se trata de un factor relacionado con la enfermedad inflamatoria (Kahlenberg y Kaplan 2013), además ser un predictor de peor respuesta a los tratamientos, pero no se ha demostrado que contribuya directamente sobre el incremento de RCV asociado a la AR (Wolfe 2000).

Alteraciones en el metabolismo lipídico

Previamente se ha comentado que la AR presenta un perfil lipídico proaterogénico debido a las citocinas inflamatorias que ejercen un papel nocivo sobre los tejidos periféricos: a nivel hepático estimula la secreción de triglicéridos, sobre el tejido graso provoca un incremento de la lipólisis y liberación de ácidos grasos y sobre el endotelio inhiben la función de la lipoprotein-lipasa, que se encarga del catabolismo de los triglicéridos. Como resultado, los pacientes con AR presentan un perfil lipídico proaterogénico debido a niveles elevados de triglicéridos y de LDL pequeñas y densas, y un descenso en las HDL. Las modificaciones en el perfil de las lipoproteínas se han descrito durante las fases activas como crónicas del proceso inflamatorio (García-Gómez 2014), así como alteraciones en la estructura de las lipoproteínas.

Como ya se ha mencionado previamente, en las enfermedades inflamatorias como la AR se ha descrito que los niveles de HDL se encuentran bajos desde etapas iniciales de la enfermedad, pero se ha observado que estas alteraciones cuantitativas no son predictoras del desarrollo de enfermedad aterosclerótica (Hahn et al. 2007). Sin embargo, los cambios estructurales que se producen en las lipoproteínas sí tienen relevancia, sobre todo en el caso de las HDL ya que alteran su función cardioprotectora: En fases agudas de la enfermedad las HDL ven alterada la composición molecular y su función enzimática (Carlos Gonzalez-Juanatey et al. 2003), y todo en conjunto les confiere propiedades proaterogénicas (Ansell et al. 2007).

Varios estudios que han evaluado el perfil lipídico en la AR, refieren que en pacientes con la enfermedad activa se ha demostrado un incremento de LDL oxidadas en plasma respecto a población normal (Ajeganova et al. 2012). A pesar de ello, se desconoce el peso efecto que puedan tener sobre el incremento de RCV en la enfermedad inflamatoria (Vuilleumier et al. 2010). Por último, en relación a las lipoproteínas se ha observado que se encuentran elevadas en pacientes con AR (Garcia-Gomez et al. 2009), aunque en algunos estudios no se ha observado relación con la actividad inflamatoria.

En resumen, los pacientes con AR están expuestos a la inflamación sistémica crónica, lo que podría explicar la ateromatosis acelerada debido a las alteraciones estructurales y funcionales de las lipoproteínas relación con la inflamación.

Hipertensión arterial

La hipertensión arterial (HTA) es un factor de riesgo potencialmente modificable, más común en pacientes con AR que en población general (Hahn et al. 2007; Norton et al. 2013). En personas sanas está demostrada la relación directamente proporcional entre valores elevados de tensión arterial y marcadores inflamatorios como la IL-6, hallazgos que podrían explicar que en procesos inflamatorios sostenidos como en la AR se observen valores mayores de tensión arterial respecto población sana. Sin embargo no se ha podido demostrar que la HTA esté relacionada con la actividad inflamatoria (Manavathongchai et al. 2013), aunque sí que se ha establecido una relación con marcadores de RCV como la hiper-homocisteinemia y niveles

elevados de leptina en plasma; factores que, de forma conjunta, podrían explicar el incremento de riesgo asociado a la AR.

Obesidad

La obesidad se considera un estado inflamatorio crónico ya que cuando existe obesidad, debido al exceso de grasa, y en particular a nivel visceral, el tejido adiposo segrega cantidades elevadas de adipocinas, en especial el TNF- α , IL-6 y fibrinógeno, que incrementan la resistencia a la insulina. Además, algunas de estas adipocinas, activan células endoteliales y favorecen la acumulación de macrófagos a nivel subendotelial, los cuales liberan moléculas proinflamatorias, entre ellas el TNF- α , lo que hace perpetuar el estado de inflamación descrito en la obesidad (Rodríguez-Rodríguez et al. 2009). Este fenómeno podría explicar los resultados obtenidos en un estudio realizado en mujeres obesas, que se relacionó con el riesgo de padecer AR seropositiva y seronegativa (Lu et al. 2014).

En pacientes con AR, la comparación del índice de masa corporal (IMC) con la población general varía entre los estudios (Liao y Solomon 2013). En estudios que compararon la magnitud del efecto de la obesidad sobre el riesgo CV en pacientes con AR con personas sanas, encuentran que la obesidad tiene un efecto similar en ambas poblaciones (Gonzalez et al. 2008).

Resistencia insulínica y diabetes mellitus (DM)

La resistencia a la insulina (RI) se define como un defecto de la acción de la insulina sobre los receptores, lo que provoca un incremento de los niveles de insulina basal para mantener unos niveles de glucosa en plasma dentro del intervalo de normalidad. La causa principal es un exceso de ácidos grasos libres resultado de las reservas de triglicéridos en el tejido adiposo o de la lipólisis de lipoproteínas ricas en triglicéridos en los tejidos. Al desarrollarse la RI, se incrementa la liberación de ácidos grasos libres en el tejido adiposo y se inhibe el efecto antilipolítico de la insulina.

En estudios realizados en pacientes con AR en los que se determinó la RI calculada con el índice HOMA (calculado como $\text{insulina (}\mu\text{ U/ml)} * [\text{glucosa (mmol/l)} / 22,5]$), en pacientes con AR, se observa por lo general un índice mayor que en población general. Además, los factores que han demostrado relación con el índice HOMA son la PCR, VSG y el perímetro abdominal.

En relación a la DM, varios estudios han encontrado una mayor prevalencia en AR respecto a población general, pero no se ha llegado a esa misma conclusión en un número similar de estudios de las mismas características (Liao y Solomon 2013).

Ejercicio físico

El ejercicio físico es un factor relacionado con un hábito de vida saludable y a su vez con una disminución del riesgo CV. Se ha determinado que los pacientes con AR tienen una vida menos activa que una persona sana, y que la inactividad tiene el mismo efecto en ambos grupos: empeoramiento del perfil lipídico y elevación de la tensión arterial (Liao y Solomon 2013).

En resumen, los factores que han demostrado una asociación más fuerte con la AR son el tabaquismo, el ejercicio físico, la resistencia insulínica y la obesidad. Otros factores como la HTA, la DM y la dislipemia se encuentran alterados pero las evidencias no son concluyentes.

EFECTO DE LOS TRATAMIENTOS UTILIZADOS PARA LA ARTRITIS REUMATOIDE SOBRE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Como ya se ha comentado, la AR está ligada a una menor esperanza de vida principalmente secundaria a la enfermedad CV por el efecto conjunto de los factores de riesgo CV clásicos, la inflamación y alteraciones genéticas. Por lo tanto, es razonable pensar que con la efectividad de las herramientas terapéuticas para tratar la inflamación crónica con las que contamos actualmente, mejore también el estado proaterogénico al que va ligado la AR. Hay evidencias que demuestran mejoría de marcadores indirectos de enfermedad aterosclerótica en pacientes con AR tratados con agentes “antirreumáticos” como los anti-TNF α o el metotrexato (MTX), pero aún no existen estudios que demuestren mejoría en el desenlace de la enfermedad CV.

Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)

Los AINE son fármacos ampliamente utilizados entre los pacientes con AR, de forma continua o intermitente. Entre los efectos secundarios más frecuentes y que guardan relación con el riesgo CV está la hipertensión arterial, el fallo renal y el riesgo de padecer insuficiencia cardiaca. Otro aspecto importante a tener en cuenta es que en población general han demostrado tener un efecto antiagregante, por lo que tienen un efecto beneficioso preventivo sobre la enfermedad isquémica vascular. Sin embargo, este efecto no es atribuible a los inhibidores de la cox-2, que no inhiben la producción de tromboxano A₂, un potente vasoconstrictor y procoagulante, por lo que son un tratamiento potencialmente nocivo para los pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas.

En pacientes con AR no se han publicado estudios concluyentes que relacionen el tratamiento con AINE y un incremento de número de eventos CV en general, pero sí que parece predisponer a padecer un primer evento tras la interrupción del tratamiento (Fischer et al. 2004).

Glucocorticoides (GC)

Los GC son tratamientos que se utilizan muy habitualmente en pacientes con AR, tanto para el tratamiento de un episodio agudo de artritis como de forma continuada, en dosis menores a 10 mg diarios. Sin embargo, entre sus efectos secundarios se encuentran los que favorecen un ambiente proaterogénico como la hiperglucemia, alteración del perfil lipídico e incremento de la tensión arterial. En una gran cohorte británica de pacientes con AR se relacionó la dosis diaria y la acumulada de tratamiento con GC con una probabilidad más elevada de padecer un infarto agudo de miocardio (IAM) (Avina-Zubieta et al. 2013), y un incremento de mortalidad CV dosis-dependiente (I. del Rincón et al. 2014). De forma paradójica, existen evidencias que demuestran que los GC no tienen relación con marcadores indirectos de aterosclerosis, ya que no empeoran la función endotelial ni el grosor de íntima media carotídea en pacientes que recibieron de forma crónica dosis de 7,5mg de prednisona diarios (Svensson y Hafström 2011).

Fármacos modificadores de la enfermedad (FAME)

FAME sintéticos: Metotrexato (MTX)

La experiencia en el uso de FAME en pacientes con AR ha demostrado en las dos últimas décadas su efecto beneficioso sobre el control de la actividad inflamatoria, que se traduce en menor daño estructural y mejoría de la función articular a largo plazo. Un efecto secundario que se debe tener en cuenta es su relación con los niveles elevados de homocisteína, que constituye de forma independiente un factor de riesgo de enfermedad CV. Este efecto se ve contrarrestado con el uso concomitante de ácido fólico en pacientes en tratamiento crónico con MTX.

En estudios de mortalidad también se ha observado un paralelismo con el control de la actividad inflamatoria. En un estudio en el que se incluyeron 1240 pacientes con AR se observó que el MTX tiene un efecto protector de mortalidad de cualquier causa (HR 0,4), además de comportarse como protector CV (H. Pieringer y Pichler 2011; Puttevils et al. 2014).

Los antimaláricos, entre ellos la hidroxicloroquina, son un grupo de fármacos empleados para el tratamiento de la AR, que se caracterizan por su función antiinflamatoria y por mejorar el perfil lipídico ya que favorece el transporte reverso del colesterol (Mirjafari, Al-Husain, y Bruce 2011).

Del resto de fármacos que pertenecen al grupo de FAME como son la sulfasalacina, la ciclosporina, las sales de oro o la leflunomida no se han documentado efectos beneficiosos sobre la enfermedad CV.

FAME biológicos: Anti-factor de necrosis tumoral α

El factor de necrosis tumoral α (TNF α) es una de las moléculas proinflamatorias más importantes en la patogenia de la AR. Se ha demostrado su implicación en la disfunción endotelial, en el perfil lipídico proaterogénico, la oxidación lipídica y la activación de otras citocinas inflamatorias, mecanismos que son los precursores de mantener el proceso inflamatorio activo a nivel endotelial y arterial. La valoración de los beneficios del tratamiento en el proceso inflamatorio

vascular no está del todo aclarado, ya que se ha demostrado una relación entre el empeoramiento de la insuficiencia cardiaca en pacientes con clase funcional III y IV y el tratamiento con anti-TNF α (Javed y Murtaza 2013), hecho que contrasta con el efecto protector desde el punto de vista cardiovascular en pacientes con artritis reumatoide. El tratamiento con terapias anti-TNF α puede tener un efecto favorable en la progresión de marcadores indirectos de aterosclerosis, ya que ha demostrado frenar o incluso revertir la progresión del grosor de íntima media en pacientes con AR respondes al tratamiento. Un dato que también resulta relevante es que en pacientes con enfermedad activa, no tratados con anti-factor de necrosis tumoral α (anti-TNF α), presentan una mayor progresión del grosor de íntima media que es significativa respecto un grupo control. Estos datos sugieren que la enfermedad inflamatoria no controlada acelera la progresión de la enfermedad aterosclerótica subclínica (Tam, Kitas, y González-Gay 2014). Se ha demostrado que agentes anti-TNF α producen una mejoría de la función endotelial en pacientes con AR refractarios a metotrexato (Carlos Gonzalez-Juanatey et al. 2012) o a otros anti-TNF (C. Gonzalez-Juanatey et al. 2006). También se observó que una única infusión del anticuerpo monoclonal anti-TNF-alfa-infliximab producía una rápida pero transitoria mejoría de la función endotelial en pacientes con AR que recibían de forma periódica este agente biológico (Carlos Gonzalez-Juanatey et al. 2004).

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DE DETERMINACIÓN DE DISFUNCIÓN ENDOTELIAL

Vasodilatación dependiente de endotelio (VDE)

En el ámbito de la disfunción endotelial, existen técnicas no invasivas para su valoración, como es el test de vasodilatación post-isquemia. Esta técnica mide el diámetro de la arteria braquial o radial antes y después del aumento de estrés hemodinámico, que es inducido por una vasodilatación o hiperemia reactiva tras la

isquemia que produce un manguito de presión arterial a valores suprasistólicos (por ejemplo, 300mmHg durante 5 minutos) (Tomiya y Yamashina 2010). Este estímulo activa la sintasa del óxido nítrico endotelial y aumenta la producción de óxido nítrico, que actúa como marcador de la reactividad endotelial. La dilatación post-isquemia se considera dependiente del endotelio.

Las evidencias publicadas sobre la VDE determinada en población sin antecedentes de eventos CV, señalan que no existe una asociación estadísticamente significativa con la predicción de eventos (Anderson et al. 2011). Sin embargo, se han realizado estudios en poblaciones con AR en los que se ha observado que la VDE está alterada, en probable relación con el efecto de la inflamación crónica sostenida (Gonzalez-Gay, Gonzalez-Juanatey, y Martin 2005).

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS CLÍNICOS DE DAÑO VASCULAR

Ecografía carotídea

La ecografía carotídea es uno de los métodos más empleados para la medición del grosor de íntima media (GIM) por su rapidez, precisión y reproducibilidad. Es una técnica que mide mediante ultrasonidos en escala de grises la distancia que existe entre la interfase constituida por la luz arterial con la íntima arterial, y la interfase entre la capa media y la adventicia, definidas mejor en la pared vascular posterior. La imagen que se observa es la descrita como de “doble línea”, que comprende por un lado la íntima-media y por el otro lado la adventicia. La medición de puede aplicar tanto a la carótida común, como a la bifurcación o a las carótidas internas.

La medición del GIM mediante la ecografía de la carótida es la técnica más utilizada en el estudio de AE en estadios preclínicos. La importancia de medir el GIM radica en que en estudios postmortem se ha observado buena correlación entre la aterosclerosis y el GIM (Lorenz et al. 2007). La ateromatosis carotídea, a su vez, se comporta como un buen marcador de aterosclerosis en otros lechos vasculares.

Además, diversos estudios realizados en individuos asintomáticos de más de 45 años de edad demostraron que el GIM es un factor de riesgo independiente de la incidencia de enfermedad coronaria (Lorenz et al. 2007; Hald et al. 2014) y accidente cerebrovascular (Lorenz et al. 2007; Gronewold et al. 2014).

De acuerdo con las guías, un GIM por encima de 0,9mm o la presencia de placa de ateroma carotídea se consideran como lesión de órgano diana vascular. El GIM se puede medir de forma manual, que es menos reproducible y tiene más variabilidad inter e intra observador, o de forma automatizada, que disminuye dicha variabilidad. Se define placa de ateroma como un grosor mayor a 1,5 mm o un aumento focal del grosor de 0,5 mm, o del 50% respecto al valor del GIM circundante. Una limitación importante de la técnica la constituye la reproducibilidad de las mediciones, que depende en la mayoría de casos del ecografista. Sin embargo, gracias a los avances tecnológicos e informáticos de los últimos años, se han desarrollado equipos con software de medición automatizados, que permiten disminuir dicha variabilidad.

En estadios más avanzados de la enfermedad aterosclerótica, puede valorarse ecográficamente la presencia de placas de ateroma en el árbol carotídeo extracraneal, que ha demostrado correlación con la presencia de placas de AE en las arterias coronarias (Johnsen y Mathiesen 2009). Con la ecografía también se puede determinar, además, las características de las placas, de manera que las placas con un componente más fibroso y mineralización (calcificadas) se consideran más estables que aquellas que se observan más hipoecoicas (con mayor contenido lipídico, hemorragia o necrosis).

Diversos estudios han permitido relacionar los marcadores inflamatorios (Gonzalez-Gay et al. 2005) y el tiempo de evolución de la enfermedad con el incremento del GIM (Del Rincón et al. 2007) y con el desarrollo de la placa de ateroma, hallazgos que tienen valor predictivo en relación con la aparición de eventos CV (Carlos Gonzalez-Juanatey et al. 2009). En un estudio realizado en una serie de 118 pacientes diagnosticados de AR sin historia de enfermedad CV (González-Juanatey, Llorca, y González-Gay 2011), se evaluó la relación entre el GIM cuantificada mediante ecografía Doppler y la presencia de disfunción endotelial arterial determinada mediante el estudio de vasodilatación mediada por flujo de la arteria braquial, y se

observó una correlación de ambos hallazgos en aquellos pacientes con un tiempo de evolución de la enfermedad superior a 7 años.

La ecografía de carótida ha demostrado ser una herramienta útil para una mejor estratificación del riesgo cardiovascular en pacientes con AR. Un estudio reciente ha demostrado una gran frecuencia de placas en pacientes que habían sido considerados como de riesgo intermedio según la tabla de riesgo SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation). La presencia de placas reclasificó al 63% de estos pacientes que pasaron de la categoría de riesgo moderado a ser considerados como de muy alto riesgo cardiovascular (Corrales et al. 2014). Más recientemente se ha visto que mujeres de más de 50 años con AR y niveles de colesterol superiores a 210 a menudo tienen placas de ateroma en carótida, aunque en algunos casos hayan sido incluidas en la categoría de de bajo riesgo según las tablas de riesgo cardiovascular usadas en España; es decir las tablas SCORE (Corrales et al. 2015).

Índice tobillo-brazo

El índice tobillo-brazo refleja una arteriopatía periférica en el contexto de una aterosclerosis avanzada. El ITB se relaciona de forma significativa con la aparición de enfermedades cardiovasculares, pero en comparación con la medición del GIM, el ITB las detecta con menor precocidad. Sin embargo, en pacientes con cardiopatía isquémica crónica un ITB patológico se relaciona con una mayor extensión y gravedad de aterosclerosis coronaria (Papamichael et al. 2000). Se considera un valor patológico un cociente por debajo de 0,9.

En un estudio en población española en la que se valoraron 439 individuos sin antecedente de eventos cardiovasculares, se detectó enfermedad arterial periférica en un 27,4% de los individuos (Manzano et al. 2006). La presencia de un índice patológico se relación con factores de RCV clásicos como la edad, el tabaquismo, la hipertensión, la diabetes mellitus y la dislipemia (Murabito et al. 2002; Moussa et al. 2009).

Por último, un ITB patológico se asocia con un incremento de mortalidad de etiología cardíaca y cerebral así como con una mayor incidencia de morbilidades

coronarias y cerebrovasculares (Ankle Brachial Index Collaboration et al. 2008; Vlachopoulos et al. 2012).

Cuantificación del calcio coronario

La cuantificación de calcio coronario se realiza mediante la técnica no invasiva de tomografía computerizada para la obtención rápida de imágenes y con multidetector, que es un tipo de TC helicoidal capaz de realizar cortes de menos de 1mm de espesor a gran velocidad (20-25 segundos). El protocolo habitual de TC no requiere preparación alguna y la exploración dura cerca de 25 segundos. Durante una apnea del paciente, es posible realizar una exploración completa del corazón. Un software especial cuantifica el score de calcio (SCA), según el algoritmo más utilizado llamado Agatston score (Agatston et al. 1990). Un SCA igual a 0 excluye la presencia de placa calcificada, un SCA menor a 10 indica la existencia de placa aterosclerótica calcificada mínima, con poca posibilidad de enfermedad arterial coronaria. Un SCA entre 11 y 100 constata placa aterosclerótica ligera con moderado riesgo cardiovascular. Un SCA entre 101 y 400 representa una placa aterosclerótica con carga total de calcio moderada pero con alto riesgo de futuros acontecimientos cardiacos, y un SCA mayor a 400 indica la presencia de elevada carga total de calcio de placa arterioesclerótica, con un elevado riesgo de presentar enfermedad obstructiva arterial, isquemia miocárdica sintomática y futuros acontecimientos cardiovasculares.

En un estudio de cohortes de 6722 individuos sin enfermedad CV previa, con un seguimiento de 3,8 años de media, en el que se concluyó que la determinación del SCA mejoraba la predicción de eventos CV en los pacientes estudiados (Detrano et al. 2008).

Recientemente se ha publicado un estudio realizado en pacientes con AR en el que se ha determinado el SCA, y se ha comparado la sensibilidad frente a la ecografía carotídea para la determinación de placas de ateroma. La conclusión final es que ambas técnicas son una herramienta útil para la estratificación del RCV, pero la

ecografía es una herramienta más sensible para la estratificación del riesgo (Corrales et al. 2013).

Determinación de la rigidez arterial mediante la medición de la velocidad de onda de pulso (VOP)

La velocidad de onda de pulso se considera el parámetro que mejor identifica el daño vascular, ya que permite identificar la rigidez arterial en los vasos grandes. La VOP se define como la rapidez con la que la onda de pulso central que genera el ventrículo izquierdo se propaga desde la raíz aórtica a lo largo de la porción toraco-abdominal durante la sístole. A mayor velocidad, mayor rigidez arterial.

Existen varios métodos para determinar la VOP. El método más empleado es la tonometría por aplanamiento, que se basa en aplicar un sensor de presión (tonómetro) sobre la superficie de una arteria superficial (radial, carótida o femoral), y se ejerce suficiente presión como para aplanar la arteria. Se ha demostrado que las curvas obtenidas mediante esta técnica son superponibles a las obtenidas con técnicas invasivas intraarteriales. Según las guías de la Sociedad Europea de Hipertensión (Van Bortel et al. 2012), una VOP igual o superior a 10 m/seg se considera lesión de órgano diana, por lo que individuos con una VOP patológica se consideran de alto riesgo de padecer eventos cardiovasculares. La técnica de tonometría medida por aplanamiento se considera el patrón oro para la determinación de la VOP carótido-femoral. Sin embargo, recientemente se ha introducido una nueva técnica para la valoración de la VOP mediante la oscilometría braquial, que ha sido extensamente validada frente a mediciones invasivas intraaórticas y a la tonometría por aplanamiento (Franssen y Imholz 2010; Weiss et al. 2012; Weber et al. 2011; Hametner et al. 2013), por lo que representa una técnica completamente comparable a las mencionadas anteriormente.

Se ha demostrado una asociación entre VOP patológica y mortalidad de etiología vascular en diferentes grupos poblacionales y pacientes con diferentes patologías. Así, en una serie de pacientes en programa de hemodiálisis se observó que los principales predictores de mortalidad fueron la edad y la VOP (Blacher et al. 1999).

De la misma manera, en cohortes de pacientes hipertensos se ha asociado un incremento de morbimortalidad CV de forma independiente con la VOP (Laurent et al. 2001; Boutouyrie et al. 2002; van Sloten et al, 2014). También ha demostrado en pacientes diabéticos su valor predictivo de eventos CV, en estudios longitudinales (Fortier et al 2015; Avramovski et al 2014).

Finalmente, varios estudios confirman el papel de la VOP como medida robusta para la estimación de rigidez arterial central como valor añadido para la estimación del riesgo cardiovascular, y como medida de predicción de eventos en población normal (Mitchell et al. 2010). En un reciente metaanálisis, en el que se incluyeron 15877 pacientes, se demostró que la rigidez aórtica expresada como VOP aórtica se comportaba como predictor de eventos CV, especialmente en individuos de elevado riesgo CV. Un incremento de la VOP de 1m/seg, ajustado por factores de RCV, supone un incremento de eventos cardiovasculares, mortalidad cardiovascular y mortalidad por todas las causas del 14%, 15%, y 15%, respectivamente (Vlachopoulos, Aznaouridis, y Stefanadis 2010).

En estudios realizados en pacientes con artritis reumatoide ya se describe un incremento de rigidez arterial (Klocke et al. 2003), independientemente de los factores de riesgo cardiovascular clásicos (Herwig Pieringer et al. 2012). En otro estudio realizado en China se observó que la edad y los valores de triglicéridos plasmáticos eran los principales determinantes de rigidez arterial (P. Li et al. 2013).

En resumen, la determinación de la VOP es una herramienta de fácil aplicabilidad, que ha demostrado en población general y en pacientes con factores de riesgo cardiovascular como predictor mortalidad y de eventos cardiovasculares (Vlachopoulos, Aznaouridis, y Stefanadis 2010), y por lo tanto, una herramienta útil para la estratificación del riesgo cardiovascular.

Índice de aumentación o “augmentation index” (AIx)

El AIx es una variable indirecta de rigidez arterial que estima el aumento de presión arterial central sistólica que se produce por la reflexión de la onda de pulso

central, y se expresa como porcentaje de la presión de pulso central. Es una medida de cuánto aumenta la presión de pulso arterial central y se calcula como el cociente entre el incremento (en mmHg) que ocasiona la onda reflejada sobre la onda original, dividido entre el total de la presión de pulso central (en mmHg), por lo que el Alx al ser un valor calculado, es menos robusto que la VOP.

Es importante estudiar el Alx porque, a pesar de dar poca información sobre la función arterial, se ha demostrado que tiene un valor predictivo de eventos CV (Westerhof y Westerhof 2013). En pacientes con AR se han observado valores mayores de Alx que en población normal, comparable al efecto del tabaco sobre el sistema vascular (Herwig Pieringer et al. 2012), sin embargo, no se ha establecido el valor que tiene para estratificar el riesgo cardiovascular en este grupo poblacional.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS DE TRABAJO

La valoración de daño vascular mediante las técnicas no invasivas como son la determinación de la velocidad de onda de pulso y el cálculo del índice de aumento mediante oscilometría braquial, son útiles para la estratificación del riesgo cardiovascular en pacientes con artritis reumatoide.

OBJETIVOS

OBJETIVO PRIMARIO

- Evaluar la validez de la determinación de la velocidad de la onda de pulso y el índice de aumento mediante la técnica Mobil-O-Graph® como indicador de riesgo cardiovascular en pacientes con artritis reumatoide.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Investigar marcadores de riesgo cardiovascular relacionados o no con la enfermedad, que se relacionen de forma independiente con la velocidad de la onda de pulso o el índice de aumento, en la población objeto de estudio.
- Investigar la asociación entre velocidad de la onda de pulso e índice de aumento con marcadores de riesgo cardiovascular relacionados o no con la artritis reumatoide, estratificado por los parámetros de edad, género, factor reumatoide y antiPCC, y duración de la enfermedad que potencialmente pueden influir sobre estas variables marcadoras de rigidez vascular.
- Estudiar la influencia de la velocidad de la onda de pulso y el índice de aumento sobre parámetros de riesgo cardiovascular como el grosor de íntima media carotídeo, la presencia de placa de ateroma, o el SCORE modificado para pacientes con artritis reumatoide, en la población a estudio.

PACIENTES Y MÉTODOS

PACIENTES Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio transversal.

ÁMBITO Y POBLACIÓN DE ESTUDIO

La población de estudio la constituyen los pacientes controlados por la Sección de Reumatología del Hospital Universitario Doctor Peset de Valencia diagnosticados de AR. Este hospital constituye el centro principal del Departamento de Salud de Valencia - Doctor Peset. Este departamento atiende a un área que abarca la zona suroeste de Valencia ciudad y varios de los principales distritos de la comarca de l'Horta Sud, con lo que presta asistencia sanitaria a cerca de 370000 personas. La Sección de Reumatología está integrada dentro del servicio Medicina Interna del hospital, y se dispone de un total aproximado de 500 pacientes controlados en la sección, que son potencialmente seleccionables para el estudio.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Criterios de Inclusión

- Pacientes adultos diagnosticados de artritis reumatoide, según criterios EULAR-ACR (Aletaha et al. 2010), cuyo manejo diagnóstico y terapéutico dependa del Servicio de Reumatología del Hospital Universitario Doctor Peset de Valencia.
- Pacientes que otorguen su consentimiento informado para participar en el estudio.

Criterios de exclusión

- Pacientes menores de 18 años.
- Pacientes embarazadas.

VARIABLES DEL ESTUDIO

Variables clínicas y epidemiológicas

- Fecha de nacimiento del paciente.
- Fecha de visita del paciente.
- Género (varón/mujer).
- Peso (Kg), talla (m) y cálculo del Índice de Masa Corporal (IMC) en Kg/m².
- Hábito tabáquico: no fumador o fumador (se considera fumador a aquél pacientes que explique tabaquismo activo o haya fumado en un periodo inferior a 10 años).
- Diagnóstico de hipertensión arterial: Se considera hipertensión arterial cuando el sujeto está en tratamiento con antihipertensivos específicos o esté registrado en la historia clínica el diagnóstico médico de hipertensión arterial.
- Diagnóstico de diabetes mellitus tipo I/diabetes mellitus tipo II: Se consideró diabetes mellitus cuando la glucosa plasmática en ayunas era ≥ 126 mg/dL o hemoglobina glucosilada $\geq 6,5\%$, o glucosa plasmática ≥ 200 mg/dL en cualquier momento, o si el sujeto estaba en tratamiento antidiabético.
- Diagnóstico de dislipemia: Se consideró dislipémico si presentaba alteración en 2 determinaciones (actual y previa) de las concentraciones plasmáticas de colesterol ($>5,2$ mmol/L) y/o triglicéridos ($>2,2$ mmol/L), o si el sujeto estaba en tratamiento con hipolipemiantes.
- Estado postmenopáusico en mujeres. Menopausia se consideró cuando el tiempo transcurrido desde la última regla era de un año o más.
- Tratamientos actuales y previos:
 - Uso de antihipertensivos: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas del calcio, β bloqueantes, diuréticos.
 - Uso de hipolipemiantes: estatinas, ezetimibe, fibratos.

- Uso de antiagregantes y/o anticoagulantes: ácido acetil salicílico, clopidogrel, acenocumarol, warfarina.
- Uso de glucocorticoides.

Los tratamientos se recogieron como variables dicotómicas.

- Riesgo cardiovascular, según la estratificación SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) modificado para pacientes con AR, que determina el riesgo de padecer un evento CV fatal en un periodo de 10 años en base a edad, género, presión arterial sistólica, tabaquismo y colesterol total, adaptado a países de bajo riesgo como España.
- Fecha de inicio de la artritis reumatoide.
- Fecha de inicio de los síntomas de artritis reumatoide.
- Tiempo de evolución de la enfermedad: Se calculó en base a la fecha del diagnóstico por un reumatólogo.
- Manifestaciones clínicas extraarticulares de la enfermedad:
 - Nódulos reumatoideos
 - Afectación vascular (vasculitis)
 - Afectación pulmonar
 - Afectación ocular
 - Afectación glandular (síndrome seco)
 - Amiloidosis

Las manifestaciones clínicas serán consideradas como variables dicotómicas.

- Tratamientos con esteroides (sí/no).
- Tratamientos recibidos con fármacos modificadores de la enfermedad no biológicos (sí/no).
- Tratamientos previos recibidos con antiTNF α (sí/no).
- Tratamientos previos recibidos con otras terapias biológicas no antiTNF α (sí/no).
- Tensión arterial en ambos brazos (mmHg).

Variables analíticas

Se considerarán todas como variables cuantitativas continuas, a excepción de los autoanticuerpos, que se tratarán como variables categóricas dicotómicas.

- Biomarcadores tradicionales de riesgo vascular: colesterol total y niveles de “high density lipoproteins” (HDL) o lipoproteínas de alta densidad, y “low density lipoproteins” (LDL) o lipoproteínas de baja densidad, colesterol y triglicéridos.
- Presencia de diabetes e insuficiencia renal.
- Estudio inmunológico: Factor reumatoide (FR), antipéptido citrulinado (antiPCC).

Variables del estudio vascular

- Cuantificación del grosor de íntima media carotídeo por el método ^{RF}QIMT. El grosor de íntima media se define por la distancia entre la interfase luz vascular-íntima y la interfase media-adventicia.
- Determinación de la presencia de placas de ateroma en arteria carótida común, bulbo o carótida interna (si/no) mediante ecografía.
- Cuantificación del número de placas de ateroma en arteria carótida común, bulbo o carótida interna mediante ecografía. Se considerará la definición de placa aceptada en el Consenso de Mannheim (Touboul et al. 2004), y se considerará la suma de los hallazgos en ambos hemisferios.
- Cuantificación de la velocidad de onda de pulso en arteria braquial. Se considerará un valor patológico cuando el valor sea mayor a 10m/s (Van Bortel et al. 2012)
- Cuantificación del índice de aumentación en arteria braquial.

Otras variables

- Determinación de la presencia de erosiones óseas con radiografías de manos y pies (si/no).

METODOLOGÍA DEL ESTUDIO

El estudio fue aprobado por el comité ético evaluador del hospital, y se obtuvo el consentimiento informado de todos los pacientes previo al inicio del estudio.

Se valoraron de forma consecutiva, durante un periodo de 18 meses (desde enero del 2013 a julio del 2014), pacientes mayores de 18 años, diagnosticados de AR pertenecientes al área sanitaria correspondiente al Hospital Universitario Doctor Peset. Las variables demográficas y analíticas se obtuvieron a partir de la historia clínica informatizada, en contexto de práctica clínica habitual. Se anotaron los valores correspondientes a la analítica realizada los 30 días previos o posteriores a la exploración ecográfica. Se recogió el tratamiento que llevaba cada paciente para la AR mediante entrevista y completado con la historia clínica electrónica: antiinflamatorios no esteroideos, glucocorticoides, fármacos modificadores de la enfermedad y tratamientos biológicos.

Variables de riesgo vascular

A cada uno de los pacientes de le pasó un cuestionario que recogía variables de tabaquismo y otros factores de riesgo cardiovascular clásicos: hipertensión arterial, dislipemia, diabetes mellitus o tabaquismo.

La medición de la tensión arterial se realizó en tres ocasiones, separadas por un intervalo de dos minutos, con el paciente en sedestación, en el brazo no dominante. Para el análisis se tuvo en cuenta la media de las dos últimas mediciones.

Los pacientes fueron medidos y pesados con ropa ligera y sin zapatos; con estos datos se calculó del índice de masa corporal dividiendo el peso (kg) por la estatura (m) al cuadrado. Se calculó en cada paciente el riesgo cardiovascular mediante el sistema de estratificación SCORE, según las tablas de estratificación para países de bajo riesgo. Para calcular el SCORE modificado se aplicó un factor multiplicador de 1,5 a los

pacientes que presentaban dos de los tres criterios según las guías de recomendación EULAR para el manejo del riesgo cardiovascular en pacientes con AR.

DetECCIÓN DE DAÑO VASCULAR

La velocidad de onda de pulso y el índice de aumentación como marcadores de daño vascular y rigidez arterial se obtuvieron mediante oscilometría braquial utilizando el sistema validado Mobil-O-Graph GN (IEM, Stolberg, Alemania).

Para llevar a cabo la determinación de los datos de tensión arterial y velocidad de onda de pulso en la arteria braquial, se utilizó el algoritmo “ARCSolver” incorporado en el dispositivo Mobil-O-Graph GN. Este dispositivo es un monitor comercializado que permite la determinación ambulatoria de 24 horas de la presión arterial mediante oscilometría braquial, aprobado por la “Food and Drug Administration” (FDA) y la “Conformité Européenne” (CE). El mecanismo a través del cual determina la presión arterial está validado de acuerdo a las recomendaciones de la Sociedad Británica de Hipertensión y la Sociedad Europea de Hipertensión. Además de la medición de tensión arterial sistólica y diastólica, la aplicación del software ARCSolver permite realizar el análisis de la onda de pulso central y la estimación de la velocidad de onda de pulso aórtica. Para el análisis ambulatorio de la onda de pulso, después de cada medición de presión arterial, se realiza automáticamente una insuflación del manguito hasta el nivel de la presión arterial diastólica y entonces se registra la onda de pulso durante 10 segundos, utilizando un sensor de presión. Para la calibración de cada medida, el dispositivo utiliza la medición de la tensión arterial realizada inmediatamente antes. El modelo utilizado por el software para estimar la velocidad de onda de pulso central considera la resistencia y la complianza arteriales y calcula la velocidad de onda de pulso a partir de la reconstrucción de la onda de pulso central, la impedancia y la edad, basado en el concepto de que el trabajo del ventrículo izquierdo está sujeto a un principio de optimización (Weber et al , 2011).

Por otro lado, el análisis de la onda de pulso permite generar otras variables secundarias relacionadas con la rigidez arterial. El índice de aumento es una medida de cuánto aumenta la presión de pulso arterial central y se calcula como el cociente entre

el incremento (en mmHg) que ocasiona la onda reflejada sobre la onda de pulso original, dividido entre el total de la presión de pulso central (también en mm Hg). Partiendo de la base que la onda de pulso media es la resultante de una onda incidente y otra reflejada, el índice de aumento se define como la diferencia entre el primer y segundo pico sistólico, expresado como un porcentaje de la presión de pulso. El primer pico coincide con el momento en que la onda reflejada choca con la onda centrífuga, el segundo corresponde con la presión arterial sistólica máxima (Laurent S. Cockcroft J. Central aortic blood pressure. Elsevier. Laboratorios Servier, 2008).

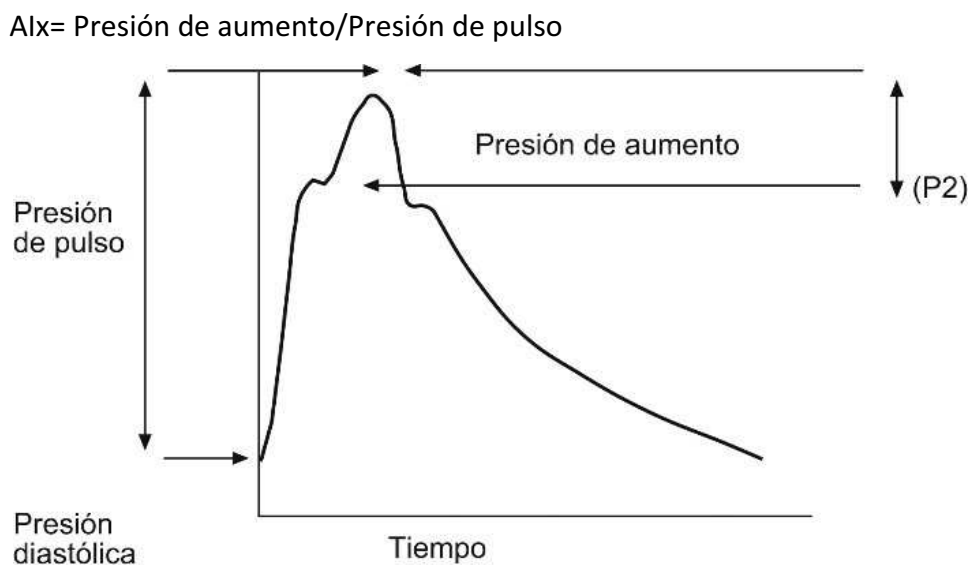


Imagen tomada de Laurent S. Cockcroft J. Central aortic blood pressure. Elsevier. Laboratorios Servier, 2008

Se realizaron en cada paciente tres determinaciones separadas por periodos de dos minutos, en el brazo no dominante, en sedestación. De las tres mediciones, se calculó la media de los resultados obtenidos de las dos últimas. Se determinaron las variables de tensión arterial sistólica y diastólica central y periférica, el gasto cardiaco, la resistencia vascular periférica, el índice de aumentación y la velocidad de onda de pulso. Una velocidad de onda de pulso $>10\text{m/s}$ se consideró patológica, de acuerdo con las guías europeas de cardiología (Van Bortel et al. 2012).

El estudio de daño vascular en las arterias carótidas se llevó a cabo mediante ecografía carotídea. La valoración siempre la realizó un médico reumatólogo entrenado en la técnica con un ecógrafo Esaote MyLab xv70 con sonda lineal (7-12MHz) y un programa automatizado que mide mediante radiofrecuencia el grosor de íntima media (GIM) (“Quality intima media Thickness in real-time, QIMT”), según consenso de Mannheim. No se realizó ninguna valoración de reproducibilidad de la medición del GIM carotídeo ya que numerosos estudios de medición de GIM mediante radiofrecuencia ha demostrado una baja variabilidad inter e intraobservador, así como reproducibilidad entre reumatólogos (Naredo et al. 2013; Naredo et al. 2011; Schreuder et al. 2009). La medición se realizó en tres ocasiones en la pared posterior de la arteria carótida común bilateral, en sección longitudinal. Los resultados de GIM carotídeo se han expresado como el GIM carotídeo máximo y el GIM carotídeo medio. Además, se recogió la presencia de placas de ateroma de forma cualitativa y cuantitativa en el árbol carotídeo extracraneal (carótida común, bulbo, carótida externa e interna). La placa se definió como un aumento del GIM carotídeo focal al menos superior al 50% a la íntima-media de los segmentos adyacentes normales, o como un engrosamiento difuso igual o superior a una altura de 1,5mm.

SEGURIDAD DEL ESTUDIO

Al tratarse de un estudio observacional en el que la valoración del objeto de estudio se realiza con una prueba no invasiva e indolora, no es esperable la aparición de efectos adversos derivados del estudio.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se emplearon los métodos descriptivos habituales. La comparación de variables continuas se realizó con el test t de Student o con ANOVA. La asociación entre variables categóricas se estudió mediante el test ji-cuadrado.

La relación entre variables continuas se analizó mediante el coeficiente de correlación lineal de Pearson y regresión lineal múltiple; sus resultados se presentan en forma de β con su correspondiente intervalo de confianza al 95%.

La asociación entre variables analíticas o clínicas y la presencia de placa carotídea se estudió con regresión logística, se introdujo en el modelo los factores de confusión que modifican la odds ratio en más del 10% según el método heurístico de Delgado et al (2015). Los resultados se presentaron como odds ratio con intervalo de confianza al 95%. La comparación entre modelos anidados se realizó mediante el test de la razón de verosimilitudes.

El análisis estadístico se llevó a cabo con el programa Stata 12/SE.

RESULTADOS

RESULTADOS

ESTUDIO DESCRIPTIVO

Descripción de la población

Se estudiaron un total de 194 pacientes diagnosticados de artritis reumatoide según los criterios de clasificación ACR 1987 y EULAR /ACR 2010, durante un periodo de 18 meses. Los pacientes con antecedentes de eventos cardiovasculares (CV), aquellos diagnosticados de insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina $<60\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$) o diabetes mellitus, fueron excluidos por ser considerados de alto riesgo CV según las guías (European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation et al. 2011) para el análisis estadístico.

Del total, un 75,26% (146) eran mujeres y un 24,74% (48) varones. La edad media fue de 60,42 años (DE 13,24).

Características de la artritis reumatoide

Se valoró el tiempo de evolución de la enfermedad, la positividad de los anticuerpos factor reumatoide (FR) y anti péptido cíclico citrulinado (antiPCC), así como la presencia de manifestaciones extra articulares. El tiempo de retraso diagnóstico, transcurrido desde la aparición del primer síntoma relacionado con la enfermedad inflamatoria articular hasta el diagnóstico realizado por un reumatólogo fue de 2,1 años (DE 5,5). La edad media al diagnóstico fue de 48,9 años (DE 15,7), y la media del tiempo de evolución de la enfermedad fue de 15,57 años (DE 11,66). Entre todos los pacientes, un 65,45% (125) y un 70,29% (123) presentaron positividad para el FR y antiPCC, respectivamente. Un 23,71% (46) presentaron manifestaciones extra articulares definidas como la presencia de nódulos reumatoides, enfermedad pulmonar intersticial, vasculitis, síndrome seco, ocular y/o Amiloidosis (tabla 1). En relación al tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad, un 100% (225) de los pacientes estaban en tratamiento con FAME sintéticos, y un 32% (72) en tratamiento con productos biológicos.

Variables de riesgo cardiovascular

En relación a los factores de riesgo cardiovascular clásicos se determinó el porcentaje de pacientes con HTA y DL que fue de 37,11% (72) y 46,39% (90), respectivamente. El 28,35% (55) del total eran fumadores (tabla 1), un 43,4% (96) eran obesos, y un 38,7% (86) recibían tratamiento antihipertensivo. La media de las tensiones central y periférica se muestra en la tabla 2.

Las medias del SCORE y el SCORE modificado fueron 1.4 (DE 1.5) y 1.8 (DE 1.9), respectivamente. Al estratificar los pacientes, según valores de SCORE modificado, en riesgo cardiovascular bajo (valor 0), medio (valores mayores a 0 y menores de 5) y alto o muy alto (valores igual o mayores a 5), los porcentajes que se observaron fueron 25.3%, 68.4%, 6.2%, respectivamente.

Presencia de enfermedad vascular subclínica

Como ya se ha comentado en los métodos, se determinaron diferentes parámetros relacionados con el daño vascular: Mediante oscilometría de flujo braquial se estimó la tensión arterial sistólica y diastólica periférica y central, la resistencia vascular periférica, el gasto cardiaco, la velocidad de onda de pulso y el índice de aumento. La media de estas variables se refleja en la tabla 2. La VOP presentó una tendencia aumentar a edades más avanzadas sin diferencia entre géneros (figura 1). Sin embargo, el Alx no presentó un patrón definido de progresión en relación a la edad y en varones se observaron valores menores respecto a las mujeres en cualquier edad (figura 2).

Por otro lado, la presencia de placa de ateroma y la medición del grosor de íntima media se valoró mediante ecografía en ambas carótidas. La media de GIM en carótida derecha e izquierda fue de 0,68mm (DE 0,16) y 0,7mm (DE 0,15), respectivamente; media máxima entre las dos carótidas 0,75mm (DE 0,17). Un 29,38% (52) pacientes presentaron VOP patológica, un 45,36% (88) presentó placa de ateroma, y en un 15,03% (29) el GIM fue mayor de 0,9mm (tabla 3); en global, un 27,59% (24) de pacientes presentaron hallazgos patológicos en la ecografía.

El porcentaje de pacientes que presentaron valores patológicos de VOP, GIM, presencia de placa de ateroma y media de Aix estratificados por género y con un punto de corte de 55 años, dos factores conocidos en población general que se relacionan con el daño vascular, se refleja en tabla 4.

RELACIÓN ENTRE VELOCIDAD ONDA PULSO Y MARCADORES DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

VOP y parámetros relacionados con la enfermedad inflamatoria

No se demostró asociación entre la VOP con la PCR ($r=0,070$, $p=0,41$) ni los años de evolución de enfermedad ($r=0,047$, $p=0,54$), dos variables que cuantifican la intensidad o la duración de la inflamación (tabla 5). Tampoco se observó diferencia de VOP entre pacientes con duración de enfermedad mayor a 10 años respecto a los que no, ni entre seropositivos y seronegativos (tabla 6).

Se han analizado los valores de VOP de la muestra ajustados por variables conocidas que influyen sobre ésta (edad, género, altura y tensión arterial media). A diferencia con el análisis previo, se observa que la VOP disminuye con la duración de la enfermedad a razón de $0,021$ m/s por cada año transcurrido desde el inicio de la artritis reumatoide [$\beta -0,021$ (IC $-0,035$ - $-0,006$), $p=0,005$], FR [$\beta = -0,37$ (IC $-0,71$ - $-0,03$), $p=0,03$] (tabla 7). No se encuentra asociación de la VOP con reactantes de fase aguda, el tabaquismo o el ejercicio físico (tabla 7).

Estratificación por género

Al analizar por separado varones y mujeres, no se observó ningún tipo de asociación entre VOP y tiempo de evolución de enfermedad, la PCR, el FR, los anticuerpos antiPCC o la afectación extra articular (tabla 8).

Estratificación por edad

Tanto en <55 años como en ≥55 años no se observó asociación de la VOP con los parámetros inflamatorios (PCR, duración de enfermedad, FR, anticuerpos antiPCC o afectación extra articular) (tablas 9, 10, 11, 12).

Estratificación por inmunología: FR y antiPCC

En aquellos pacientes que presentan FR + no se observó asociación con la PCR ni el tiempo de evolución de enfermedad (tabla 13), ni se hallaron diferencias de medias de VOP entre los pacientes que presentaban más de 10 años de evolución de enfermedad inflamatoria respecto los que no (tabla 14). Los resultados fueron similares en los pacientes FR – (tablas 15, 16).

Al realizar el mismo análisis estratificado por los anticuerpos antiPCC, tanto los pacientes seropositivos como los seronegativos no presentaron una asociación significativa con los años de evolución de la artritis reumatoide, la PCR o la presencia de manifestaciones extra articulares (tablas 17, 18, 19, 20).

Estratificación por tiempo de evolución de enfermedad

Se estratificó la población por años de enfermedad inflamatoria con un punto de corte de 10 años. Al analizar la muestra se observó que en aquellos pacientes con 10 o más años de evolución de enfermedad la VOP no se asocia con los parámetros de inflamación (PCR $r=0,090$, $p=0,43$; años de evolución $r= 0,010$, $p=0,95$), las alteraciones inmunológicas (FR y/o antiPCC) ni la afectación extraarticular (tablas 21, 22). Los resultados fueron similares para los pacientes con menos de 10 años de enfermedad: se observa que los pacientes con PCR patológica tienen una VOP mayor que los que no, pero de forma poco relevante y no significativa (VOP media sin PCR patológica 7,98 (IC 7,75-8,21), con PCR patológica 8,1 (IC 7,85-8,36), $p=0,49$). Estos resultados son similares al del resto de parámetros analizados relacionados con la enfermedad inflamatoria (tablas 23, 24).

VOP, parámetros vasculares y de estratificación de riesgo CV

Se observa una asociación de la VOP con la tensión arterial central sistólica y diastólica de forma significativa ($r=0,490$, $p<0,001$; $r=0,180$, $p=0,02$ respectivamente). Sin embargo, no se observó diferencia de VOP entre pacientes hipertensos y normotensos (tabla 6). Al establecer un punto de corte de 10m/s que define el valor a partir del cual VOP es patológica, tampoco se ha hallado relación con los FRCV (HTA ni DL), ni con los eventos CV (tabla 25).

Al estudiar la asociación de la VOP con medidas de estratificación de riesgo CV, destaca su correlación directa con el SCORE modificado ($r=0,150$, $p=0,05$) (tabla 5). Además, se ha observado que la VOP aumenta a medida que el riesgo CV calculado por SCORE modificado categorizado es mayor [SCOREm de bajo riesgo (0), riesgo intermedio (1), riesgo alto (2), riesgo muy alto (3)] [SCOREm 0: VOP media 8,6 (IC 8,19-9,0); SCOREm 1: VOP media 8,72 (IC 8,52-8,92); SCOREm 2: VOP media 9,65 (IC 8,88-10,43); SCOREm 3: VOP 9,98 (IC 8,51-11,46), $p=0,05$] (tabla 6). Se observó correlación entre VOP y Alx ($r=0,152$, $p=0,03$).

Al realizar un análisis de regresión lineal ajustado por a las variables edad, género, altura y tensión arterial media, se observa que la VOP aumenta 0,034 m/s por cada mm de mercurio más de tensión arterial sistólica [$\beta=0,034$ (IC 0,016-0,053), $p<0,001$] y disminuye 0,069 m/s por cada mm de mercurio más de tensión diastólica [$\beta= -0,069$ (IC -0,105- -0,032), $p<0,0001$]. Por cada punto más en riesgo medido por el SCORE, la VOP aumenta 0,22 m/s [$\beta=0,22$ (IC 0,06-0,40), $p=0,009$]; los pacientes con enfermedad CV establecida tuvieron una VOP 0,744 m/s mayor que los pacientes sin antecedentes de eventos CV [$\beta=0,74$ (IC -1,39- -0,01), $p=0,02$] (tabla 7).

Estratificación por género

En mujeres se observa una asociación directa de la VOP con la tensión arterial sistólica central ($r=0,070$, $p<0,001$), pero no con la diastólica ($r=0,250$, $p=0,10$), ni con el resto de parámetros analizados (tabla 26). Sin embargo, sí se observa que pacientes con diagnóstico de HTA durante el seguimiento de la enfermedad inflamatoria presentan una VOP mayor que los que no (VOP media sin HTA 8,40 (IC 8,17-8,62), VOP media con HTA 9,09 (IC 8,57-9,62), $p=0,03$) (tabla 8).

Los resultados obtenidos en varones difieren parcialmente, ya que son similares a los del conjunto de la muestra: La VOP se correlaciona directamente con la tensión arterial sistólica central ($r=0,680$, $p<=0,001$), con la tensión arterial diastólica central ($r=0,350$, $p=0,03$), gasto cardiaco ($r=0,320$, $p=0,05$) y SCOREm ($r=0,400$, $p=0,01$) (tabla 27).

Además, al contrario que en mujeres (tabla 8), en varones se observa que los valores de VOP son mayores cuanto mayor es el riesgo categorizado por el SCORE (para SCORE 0, VOP media 9,19 (IC 8,09-10,29); SCORE 1, VOP media 9,06 (IC 8,76-9,36); SCORE 2, VOP media 10,03 (IC 9,24-10,64); SCORE 3, VOP media 10,28 (IC 9,01-11,56), $p=0,03$) (tabla 28).

Estratificación por edad

En menores de 55 años se observa una asociación directa entre VOP y el diagnóstico de HTA (VOP media en no HTA 6,27 (IC 6,13-6,4), VOP media en HTA 7,05 (IC 6,75-7,34), $p<0,001$), con la tensión arterial sistólica central ($r=0,750$, $p<0,001$), y una correlación negativa con la resistencia vascular periférica ($r=-0,370$, $p=0,01$). Sin embargo, no alcanza la significación estadística con la tensión arterial diastólica ($r=0,150$, $p=0,32$) (tabla 9).

Al analizar la relación con la herramienta de estratificación de riesgo CV SCORE modificado categorizado (de riesgo bajo –SCOREm=0- a riesgo muy alto –SCOREm=4-), tampoco se halló relación significativa (tabla 11).

En mayores de 55 años, sin embargo, la asociación se da con la tensión arterial sistólica central ($r=0,480$, $p<0,001$), tensión arterial diastólica central ($r=0,270$, $p=0,003$), resistencia vascular periférica ($r=0,210$, $p=0,02$) y SCORE modificado ($r=0,180$, $p=0,05$) (tabla 10). Se observa que la VOP es mayor en pacientes diagnosticados de HTA durante el seguimiento de la artritis reumatoide (VOP media para no HTA 9,55 (IC 9,29-9,82), VOP media para HTA 10,19 (IC 9,72-10,66), $p=0,04$). Con el resto de FRCV y el SCOREm, no se ha observado relación (tabla 12).

Estratificación por inmunología: FR y antiPCC

En pacientes con FR + la VOP se correlaciona directamente con la tensión arterial sistólica central ($r=0,420$, $p<0,001$), pero no con la tensión arterial diastólica central

(tabla 13). Tampoco se ha hallado asociación con el gasto cardiaco ($r=-0,140$, $p=0,15$) ni la resistencia vascular periférica ($r=-0,160$, $p=0,10$).

En aquellos pacientes con FR-, el comportamiento es ligeramente diferente a los FR+ ya que se da correlación positiva con la tensión arterial sistólica central ($r=0,600$, $p<0,001$), además de la tensión arterial diastólica central ($r=0,320$, $p=0,02$), y la resistencia vascular periférica ($r=0,340$, $p=0,01$) (tabla 15).

En pacientes antiPCC + el comportamiento es similar que con los grupos de FR: La VOP se asocia positivamente con la tensión arterial sistólica central ($r=0,440$, $p<0,001$) (tabla 16 17). Además, se asocia directamente a la HTA al diagnóstico (VOP media en no HTA 8,46 (IC 8,24-8,68); en HTA 7,70 (IC 7,02-8,37), $p=0,04$), e HTA durante el seguimiento (VOP media en no HTA 8,21 (7,96-8,46); en HTA 8,97 (8,36-9,58), $p=0,04$) (tabla 19).

En los antiPCC- la VOP también se relaciona positivamente con la tensión arterial sistólica central ($r=0,730$, $p<0,001$), la tensión arterial diastólica central ($r=0,480$, $p=0,003$), y el gasto cardiaco ($r=0,400$, $p=0,01$), pero se pierde la asociación con resistencia vascular periférica (tabla 18). Cuando se analiza por variables dicotómicas, la VOP se asocia directamente con la HTA al diagnóstico (no HTA, 9,27 (IC 9,03-9,51); HTA, 9,89 (IC 9,37-10,42), $p=0,04$), y por SCOREm estratificado (SCORE 0: 9,51 (IC 8,82-10,19); SCORE 1: 9,26 (IC 9,0-9,52); SCORE 2: 10,62 (IC 9,62-11,61), $p=0,03$) (tabla 20).

Estratificación por tiempo de evolución de enfermedad

Los pacientes con 10 o más años de enfermedad se observa correlación positiva con la tensión arterial sistólica central ($r=0,420$, $p<0,001$)_y la resistencia vascular periférica ($r=0,200$, $p=0,05$), y correlación negativa con el gasto cardiaco ($r= -0,240$, $p=0,02$). Sin embargo, no se observa relación con el SCOREm, los factores de riesgo CV, el SCORE categorizado o los eventos CV (VOP media sin eventos 9,17 (IC 8,95-9,39), VOP media con eventos 9,55 (IC 8,48-10,62), $p=0,5$) (tabla 21, 22). Cabe resaltar que los pacientes en tratamiento con antihipertensivos o hipolipemiantes muestran una tendencia a tener una VOP menor respecto a los que no reciben tratamiento, sin alcanzar significación estadística.

En la población con tiempo de enfermedad menor a 10 años, la VOP se asocia positivamente con la tensión arterial sistólica central ($r=0,670$, $p<0,001$), tensión arterial diastólica central ($r=0,250$, $p<0,05$) y SCORE ($r=0,300$, $p=0,01$). A diferencia del resto de grupos, la VOP no se relaciona con el SCORE modificado ($r=0,300$, $p=0,10$) (tabla 23), pero sí se observa que la VOP aumenta de forma directa a los valores del SCOREm categorizado (VOP media SCORE 0: 7,66 (IC 7,22-8,1); 8,25 (IC 7,97-8,52); 9,36 (IC 8,32-10,4); $p=0,03$) (tabla 24). No se observó asociación con los factores de riesgo CV (HTA, DL), ni los tratamientos asociados a éstos.

VOP y variables de daño vascular

No se halló asociación entre VOP y el GIMc ($r=0,070$, $p=0,35$) (tabla 4 5). En consonancia con este hallazgo, al analizar las variables dicotómicas, tampoco se demostró diferencia de VOP entre pacientes con datos de daño vascular como la presencia de placa de ateroma o GIMc patológico (tabla 6).

Al establecer un punto de corte de 10m/s que define el valor a partir del cual VOP es patológica, tampoco se observa asociación con las variables de daño vascular como la presencia de placa de ateroma (OR 1,45 (0,43-4,86), $p=0,55$) o GIMc patológico (OR 0,57 (0,14-2,35), $p=0,44$) (tabla 25).

De la misma manera, se ha analizado la asociación de la VOP ajustada por las variables edad, género, talla y tensión arterial media. De forma significativa se observó que los pacientes con placas de ateroma presentan una VOP más alta en 0,45 m/s [$\beta=0,45$ (IC 0,08-0,82), $p=0,02$]; y por cada mm más de GIMc, la VOP aumentó en 0,003 m/s [$\beta=0,003$ (IC 0,001-0,004), $p=0,002$] (tabla 7).

Estratificación por género

Al realizar una estratificación de la muestra en función del género, se observó que las mujeres presentan una asociación de la VOP con la presencia de placas de ateroma (VOP media sin placa 8,40 (IC 8,17-8,63), VOP media con placa 8,81 (IC 8,5-9,13), $p=0,047$). Sin embargo, no se observó asociación con pacientes con GIMc patológico.

Estratificación por edad

En menores de 55 años se observa una correlación directa de la VOP con el GIMc ($r=0,390$, $p=0,007$) (tabla 9); la presencia de GIMc patológico aumenta la VOP media (VOP media con GIMc normal 6,38 (IC 6,27-6,49), VOP media con GIMc patológico 8,04 (IC 7,18-8,9), $p<0,001$). Sin embargo, la VOP no se asoció con la presencia de placa de ateroma (tabla 11).

En mayores de 55 años no se observa correlación de VOP con GIMc ($r=0,060$, $p=0,51$) ni con la presencia de placa de ateroma (VOP media sin placa de ateroma 9,62 (IC 9,30-9,93); VOP medio para presencia de placa de ateroma 9,84, IC (9,57-10,10) $p=0,31$) (tabla 12).

Estratificación por inmunología: FR y antiPCC

Los pacientes FR + no presentan asociación con el GIMc ($r=0,130$, $p=0,19$) (tabla 13) ni la presencia de placa de ateroma (VOP media en pacientes sin placa 8,39 (IC 8,08-8,70); sin placa 8,53 (IC 8,20-8,86), $p=0,59$) (tabla 14). De la misma manera, tampoco se observó una asociación de la VOP con los parámetros de daño vascular en los pacientes seronegativos (tablas 15, 16).

Los resultados obtenidos al estratificar por antiPCC fueron similares, no se halló asociación con los parámetros de daño vascular (GIMc o presencia de placa de ateroma) tanto para seropositivos como los seronegativos (Tablas 17, 18, 19, 20).

Estratificación por tiempo de evolución de enfermedad

En los pacientes con duración de enfermedad mayor a 10 años no se observa asociación con el GIMc ($r=0,070$, $p=0,47$) (tabla 21), ni la presencia de placa de ateroma (VOP media sin placa 8,94 (IC 8,61-9,27); VOP media con placa 9,45 (IC 9,1-9,79), $p=0,06$) (tabla 22).

Cuando el tiempo de evolución de la enfermedad es menor a 10 años, el comportamiento es similar (tablas 23, 24).

VOP como marcador de factores de riesgo CV o daño vascular subclínico

Mediante regresión logística, se realizó un análisis estadístico para valorar la utilidad de la VOP como marcador de presencia de factores de riesgo CV o de daño vascular subclínico. Se empleó un punto de corte de 10m/s a partir del cual la VOP es patológica, y se realizó el mismo análisis estratificando a la población de estudio en función del género, la edad, la inmunología y el tiempo de evolución de enfermedad. Los resultados muestran que la VOP con este punto de corte no se asocia con los parámetros analizados: GIMc OR 0,57 (IC 0,14-2,35), $p=0,44$; placa de ateroma OR 1,45 (IC 0,43-4,86), $p=0,55$; eventos CV OR 0,37 (IC 0,03-4,45), $p=0,43$ (tablas 25, 29-37).

ASOCIACIÓN ENTRE ÍNDICE DE AUMENTO (AIX) Y MARCADORES DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Aix y parámetros relacionados con la enfermedad inflamatoria

Se ha llevado a cabo el mismo análisis estadístico empleado en el estudio de la VOP en nuestra muestra, para correlacionar el Aix con las variables recogidas. En el conjunto de toda la muestra no se ha observado correlación con los años de evolución de la enfermedad ($r=0,050$, $p=0,54$), la PCR ($r=0,070$, $p=0,41$) (tabla 5) la inmunología (FR, antiPCC) o la presencia de manifestaciones extraarticulares (tabla 6).

Se determinó la asociación del Aix con los parámetros de enfermedad inflamatoria, CV y tratamientos empleados, ajustado por variables de edad, género, altura y tensión arterial media. Igual que en el anterior análisis, no se observó ninguna asociación significativa con las variables propias de la enfermedad inflamatoria (duración de enfermedad, reactantes de fase aguda, erosiones, inmunología o tratamientos empleados) (tabla 38).

Estratificación por género

En mujeres el tiempo de evolución de la enfermedad ($r=0,070$, $p=0,42$) o la PCR ($r=0,070$, $p=0,47$) no muestran una relación con el Aix (tabla 26). Sin embargo, los pacientes FR + presentan un Aix mayor que los seronegativos de forma significativa

(Alx media en FR- 28,65 (IC 25,22-32,07), Aix media en FR+ 33,12 (IC 30,53-35,7); $p=0,04$), pero no con el antiPCC ni la presencia de manifestaciones extraarticulares (tabla 8).

En varones no se halló ninguna asociación con los parámetros de la enfermedad inflamatoria (tablas 27, 28).

Estratificación por edad

En menores de 55 años se observa asociación con PCR ($r=0,410$, $p=0,01$) (tabla 9). Tras analizar las variables dicotómicas, se observa asociación inversa entre el Alx y la duración de la enfermedad (Alx media para duración <10 años 30,84 (IC 26,27-35,41); Alx media para duración >10 años 22,69 (IC 17,65-27,73), $p=0,02$). La presencia de PCR patológica se asocia a valores de Alx más elevados (Aix para PCR no patológica 24,72 (IC 20,22-29,22); Aix para PCR patológica 34,25 (IC 27,06-41,44), $p=0,03$); al igual que con el FR (Alx medio para FR- 20,45 (IC 12,97-28,12); Aix media para FR+ 29,6 (IC 25,55-33,64), $p=0,04$) (tabla 11).

En mayores de 55 años, al contrario de lo que pasa con el anterior grupo, no se observa relación con los parámetros de años de enfermedad, PCR u otros parámetros analíticos de la enfermedad (FR, antiPCC). Sin embargo, sí se observa que pacientes con manifestaciones extra articulares presentan un Alx menor (Alx para la ausencia de manifestaciones 30,77 (IC 28,62-32,92), Aix con manifestaciones 26,09 (IC 22,26-29,92); $p=0,04$) (tabla 12).

Estratificación por inmunología: FR y antiPCC

En el grupo poblacional FR + no se observa una relación con ningún parámetro de enfermedad inflamatoria (años de evolución, variables analíticas, manifestaciones extra articulares) (tablas 13, 14).

En los pacientes FR- el Alx se asocia positivamente con la PCR ($r=0,290$, $p=0,47$) (tabla 15). El Alx es menor en pacientes que presentan manifestaciones extraarticulares respecto a los que no las presentan de forma significativa (ausencia, 30,16 (IC 27,29-33,02), presencia 18,99 (IC 13,39-24,58), $p<0,001$) (tabla 16). De la misma manera que en los seropositivos, tampoco se encuentra asociación con el resto de parámetros estudiados (tablas 15, 26).

Estratificación por tiempo de evolución de enfermedad

De forma aislada, en pacientes con ≥ 10 años de evolución el Alx es menor en presencia de manifestaciones extraarticulares de forma significativa (ausencia 30,27 (IC 28,03-32,51), presencia 24,01 (IC 19,82-28,21), $p=0,01$) (tabla 21). Para el resto de parámetros analizados, no se demostró asociación significativa en ninguno de los dos grupos analizados en función del tiempo de evolución de enfermedad (tablas 21, 22, 23, 24).

Alx, parámetros vasculares y de estratificación de riesgo CV

En el análisis del conjunto de la muestra, el Alx se asocia directamente con parámetros de tensión arterial central (tensión arterial sistólica central $r=0,210$, $p=0,001$; tensión arterial diastólica central $r=0,220$, $p=0,001$). También se observa una relación positiva con el gasto cardiaco ($r=0,360$, $p<0,001$) y la resistencia vascular periférica ($r=0,450$, $p<0,001$) (tabla 5).

Al realizar el análisis ajustado por las variables edad, género, altura y tensión arterial media, se observa que la VOP aumenta 0,24m/s por cada mmHg que aumenta la tensión arterial sistólica [$\beta=0,24$ (IC 0,07-0,41), $p=0,006$] y disminuye 0,48 m/s por cada mmHg que aumenta la tensión arterial diastólica [$\beta= -0,48$ (IC -0,82- -0,14), $p=0,006$]. No se observa relación con los factores de riesgo CV ni el tratamiento de los mismos, ni con el SCOREm (tabla 38).

Estratificación por género

En mujeres se observa una asociación directa con los parámetros tensión arterial diastólica central ($r=0,290$, $p<0,001$), gasto cardiaco ($r=0,420$, $p<0,001$) y la resistencia vascular periférica ($r=0,610$, $p<0,001$) (tabla 26). No se alcanzó relación significativa con los factores de riesgo CV (HTA, DL), el SCOREm ni el SCOREm categorizado (tabla 8).

En varones se observó asociación positiva con la tensión arterial sistólica central ($r=0,440$, $p=0,01$) (tabla 27). Los valores de Alx eran mayores en pacientes con eventos CV respecto los que no (Alx sin eventos CV 19,7 (IC 16,84-22,55); Alx con eventos CV 38,26 (IC 28,19-48,34), $p=0,001$) y también en los pacientes que estaban en

tratamiento con estatinas (Aix sin estatinas 17,23 (IC 12,51-21,94); Aix con estatinas 27,25 (IC 21,34-33,17) $p=0,03$). Entre el resto de parámetros como la estratificación del SCOREm o la presencia de eventos CV, no se observó una relación significativa (tabla 28).

Estratificación por edad

En menores de 55 años se observa asociación directa con la tensión arterial diastólica central ($r=0,630$, $p<0,001$), el gasto cardiaco ($r=0,730$, $p<0,001$) y la resistencia vascular periférica ($r=0,700$, $p<0,001$) (tabla 9). Con el resto de parámetros (SCOREm, SCOREm estratificado y factores de riesgo CV) no se encontró relación (tablas 9, 11).

En mayores de 55 años, al igual que en los menores, se observa relación directa de Aix con la tensión arterial sistólica central ($r=0,300$, $p<0,001$) y la resistencia vascular periférica ($r=0,530$, $p<0,001$); el gasto cardiaco se correlaciona de forma inversa ($r=-0,270$, $p=0,004$) (tabla 10).

Al realizar el análisis con variables dicotómicas, se observa que el Aix es mayor en pacientes dislipémicos diagnosticados durante el seguimiento de la artritis reumatoide (Aix media para no DL 19,6 (IC 10,75-28,44), Aix media para DL 36,97 (IC 30,97-43,57); $p=0,02$). El resto de parámetros CV analizados no mostraron asociación significativa (tabla 12).

Estratificación por inmunología: FR y antiPCC

En pacientes FR+ el Aix se asocia directamente con la tensión arterial diastólica central ($r=0,230$, $p=0,002$), gasto cardiaco ($r=0,480$, $p=0,00$), resistencia vascular periférica ($r=0,530$, $p=0,00$) (tabla 13). No se observa relación con el SCOREm, el SCOREm estratificado, la presencia de factores de riesgo CV ni de eventos CV (tabla 14).

En el grupo FR-, el Aix se relaciona positivamente con la tensión arterial sistólica central ($r=0,300$, $p=0,03$) y resistencia vascular periférica ($r=0,540$, $p<0,001$) (tabla 15). También se observa que los valores de Aix son mayores cuanto mayor es el riesgo categorizado por el SCOREm (SCORE 0, 29,78 (IC 21,01-38,55); SCORE 1, 26,18 (IC 22,39-29,98); SCORE 2, 35,56 (IC 23,33-47,79), $p=0,02$), pero no con el resto de parámetros CV (tabla 16).

En pacientes antiPCC + se da asociación directa con tensión arterial diastólica central ($r=0,220$, $p=0,03$), gasto cardiaco ($r=0,440$, $p<0,001$), y la resistencia vascular periférica ($r=0,530$, $p<0,001$) (tabla 17). No se observa relación con el resto de variables CV (tabla 19)

En pacientes antiPCC- únicamente se observó asociación positiva con resistencia vascular periférica ($r=0,370$, $p=0,02$) (tabla 18), entre el resto de parámetros de vasculares y de estratificación CV no se halló ningún tipo de relación (tabla 20).

Estratificación por tiempo de evolución de enfermedad

A diferencia del resto de grupos, en pacientes con duración de la enfermedad ≥ 10 años, el Aix se asocia directamente a la tensión arterial sistólica central ($r=0,310$, $p=0,002$), la resistencia vascular periférica ($r=0,480$, $p<0,001$), y el SCORE modificado ($r=0,210$, $p=0,04$), pero no con la tensión arterial diastólica. También se correlaciona, pero negativamente, con el gasto cardiaco ($r=-0,230$, $p=0,02$), (tabla 21). Al analizar las variables dicotómicas vasculares o las de estratificación CV, ninguna muestra asociación con el Aix (tabla 22).

En aquellos pacientes con tiempo de evolución <10 años se da asociación directa con la tensión arterial diastólica central ($r=0,450$, $p=0,00$), gasto cardiaco ($r=0,590$, $p<0,001$), resistencia vascular periférica ($r=0,620$, $p<0,001$) (tabla 23). Entre el resto de variables continuas y dicotómicas no se ha encontrado asociación significativa (tabla 23, 24).

Aix y variables de daño vascular

El análisis con toda la muestra indica que no existe asociación entre el Aix con el GIMc ($r=0,070$, $p=0,35$) (tabla 5), la presencia de placa de ateroma o el antecedente de eventos CV (tabla 6).

Estratificación por género

Los resultados obtenidos tanto en mujeres como en varones, muestran que no existe asociación entre el Aix con el GIMc, la presencia de placas de ateroma (tablas 8, 26, 27, 28).

Estratificación por edad

En menores de 55 años no se observó relación con el GIMc ni la presencia de placas de ateroma (tablas 9, 11).

En mayores de 55 años sí se halló correlación negativa entre el Alx con GIMc ($r=-0,210$, $p=0,02$) (tabla 10), pero no hubo relación con la presencia de placas de ateroma (Alx sin placa 31,20 (IC28,18-34,21), Alx con placa 28,44 (IC25,86-31,03); $p=0,19$) (tabla 12).

Estratificación por inmunología: FR y antiPCC

Tanto en pacientes seropositivos como seronegativos para el FR o los anticuerpos antiPCC no se observa relación con el GIMc ni la presencia de placas de ateroma (tablas 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20).

Estratificación por tiempo de evolución de enfermedad

Al igual que ocurre en la estratificación por inmunología, al estratificar por tiempo de evolución de enfermedad inflamatoria tampoco se dan asociaciones entre el Alx con las variables de daño vascular (tablas 21, 22, 23, 24).

De forma global, se observa una relación del Alx con los parámetros de tensión arterial central en todos los grupos, principalmente con la tensión arterial diastólica, así como el gasto cardiaco y la resistencia vascular periférica. Como es esperable, no se da relación con el resto de parámetros de daño vascular (GIMc), los inflamatorios ni los de estratificación de riesgo CV.

TABLAS Y FIGURAS

TABLAS

Tabla 1. Descripción de variables demográficas, artritis reumatoide y factores de riesgo cardiovascular.

Descriptivo	n	%
Género (mujer/hombre)	146/48	75,26/24,74
FR +	125	65,45
antiPCC +	123	70,29
Manifestaciones extra articulares	46	23,71
HTA +	72	37,11
DL+	90	46,39
DM +	8	4,12
Tabaquismo	55	28,35

FR: factor reumatoide; antiPCC: anti péptido citrulinado; HTA: hipertensión arterial; DL: dislipemia; DM: diabetes mellitus

Tabla 2. Descripción de las medias de tensión arterial, índice de aumento y velocidad de onda de pulso calculadas mediante oscilometría braquial.

	TAS	TAD	TASc	TADc	Alx	VOP
Media	129,78	80,35	118,45	81,79	28,88	8,74
DE	17,67	11,27	18,74	12,58	12,32	2,17

TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica; Alx: augmentation index; VOP: velocidad onda-pulso

Tabla 3. Descripción de pacientes que presentaron alteraciones en la rigidez arterial y en la exploración carotídea mediante ecografía.

	n	%
VOP	125	70,62
≤10m/s	52	29,38
>10m/s		
GIMc	164	84,97
≤0,9mm	29	15,03
>0,9mm		
Placa de ateroma		
SÍ	88	45,36
NO	106	54,64

VOP: Velocidad de onda de pulso; GIMc: Grosor de íntima media carotídea

Tabla 4. Descripción de pacientes que presentaron valores patológicos de VOP, GIM, presencia de placa de ateroma y media del índice de aumento (Alx) en función del género, con un punto de corte de 55 años.

	Varones	Mujeres	>55 años	≤55 años
VOP<10	30 (57%)	103 (69%)	77 (52%)	56 (100%)
VOP≥10	23 (43%)	47 (31%)	70 (48%)	0 (0%)
GIMc>0,9mm	15 (26%)	20 (12%)	34 (21%)	1 (2%)
GIMc≤0,9mm	42 (74%)	145 (88%)	126 (79%)	61 (98%)
Presencia de placa de ateroma	38 (67%)	73 (43%)	99 (61%)	12 (19%)
Alx	22.4±9.7	31.6±12.0	30.0±11.2	27.1±13.9

VOP: Velocidad de onda de pulso; GIMc: Grosor de íntima media carotídea; Alx: Índice de aumento

Tabla 5. Análisis de correlación entre las variables velocidad de onda de pulso e índice de aumento con variables clínicas y de riesgo cardiovascular, con datos de toda la muestra.

Variable	Correlación con VOP	p	Correlación con Alx	p
GIMc	0,072	0,35	-0,135	0,08
Años evolución	0,047	0,54	-0,07	0,37
PCR	0,07	0,41	-0,07	0,44
TASc	0,486	0,00	0,214	0,001
TADc	0,185	0,02	0,221	0,004
Gasto cardiaco	0,091	0,24	0,364	0,00
Resist vasc perif	-0,71	0,36	0,448	0,00
SCORE	0,083	0,28	0,05	0,52
SCORE modif	0,149	0,05	0,038	0,63

GIMc: Grosor de íntima media carotídea; PCR: proteína C reactiva; TASc: Tensión arterial sistólica central; TADc: Tensión arterial diastólica central; Resist vasc perfi: Resistencia vascular periférica; SCORE: Systematic COronary Risk Evaluation; SCORE modif: Systematic COronary Risk Evaluation modificado.

Tabla 6. Medias de VOP y Aix en función de las variables clínicas, inmunológicas y de daño vascular, con datos de toda la muestra.

Variable	Categoría	VOP media (IC 95%)	p	Aix media (IC 95%)	p
Placa ateroma	NO	8,64 (8,42-8,85)	0,18	29,00 (26,51-31,5)	0,89
	SÍ	8,88 (8,64-9,12)		28,73 (25,92-31,54)	
GIMc	<0,9mm	8,72 (8,55-8,88)	0,4	29,33 (27,45-31,2)	0,2
	≥0,9mm	8,9 (8,51-9,3)		26,07 (21,52-30,62)	
Duración enfermedad	<10 años	8,66 (8,41-8,9)	0,37	30,64 (27,8-33,49)	0,13
	>10 años	8,81 (8,61-9,0)		27,72 (25,45-29,98)	
PCR patológica	NO	8,55 (8,35-8,75)	0,15	29,56 (26,47-31,44)	0,97
	SÍ	8,8 (8,54-9,07)		29,04 (25,81-32,28)	
FR	-	8,89 (8,64-9,15)	0,27	26,99 (24,06-29,93)	0,1
	+	8,71 (8,53-8,9)		30,07 (27,93-32,21)	
HTA al diagnóstico	NO	8,79 (8,62-8,95)	0,25	28,88 (27,0-30,77)	0,99
	SÍ	8,5 (8,05-8,95)		28,9 (23,72-34,09)	
HTA durante seguimiento	NO	8,66 (8,47-8,85)	0,14	28,69 (26,51-30,88)	0,79
	SÍ	9,03 (8,62-9,44)		29,49 (24,71-34,27)	
HTA	NO	8,73 (8,54-8,92)	0,77	27,97 (25,76-30,19)	0,21
	SÍ	8,78 (8,53-9,03)		30,39 (27,47-33,31)	
DL al diagnóstico	NO	8,75 (8,6-8,9)	0,83	28,99 (27,28-30,7)	0,25
	SÍ	8,6 (7,18-10,02)		19,45 (3,10-35,81)	
DL durante seguimiento	NO	8,57 (8,02-9,12)	0,51	23,77 (17,44-30,09)	0,1
	SÍ	8,96 (8,31-9,61)		35,02 (27,51-42,52)	
DL	NO	8,81 (8,59-9,02)	0,44	28,89 (26,43-31,36)	0,99
	SÍ	8,68 (8,45-8,9)		28,87 (26,25-31,49)	
Eventos CV	NO	8,74 (8,59-8,89)	0,75	28,63 (26,89-30,36)	0,17
	SÍ	8,87 (8,13-9,6)		35,02 (26,06-43,98)	
SCORE	0	8,66 (8,26-9,07)	0,13	27,43 (22,7-32,17)	0,81
	1	8,73 (8,52-8,93)		29,37 (26,98-31,75)	
	2	9,62 (8,75-10,49)		30,7 (20,54-40,86)	
SCOREm	0	8,6 (8,19-9,0)	0,05	27,27 (22,46-32,09)	0,71
	1	8,72 (8,52-8,92)		29,34 (26,94-31,73)	
	2	9,65 (8,88-10,43)		32,77 (23,66-41,88)	
	3	9,98 (8,51-11,46)		24,34 (7,01-41,68)	
Tratamiento antiHTA	NO	8,92 (8,64-9,2)	0,17	29,27 (25,88-32,65)	0,81
	SÍ	8,47 (8,03-8,91)		28,29 (22,89-33,7)	
Estatinas	NO	8,77 (8,55-8,99)	0,79	27,65 (25,11-30,19)	0,2
	SÍ	8,71 (8,39-9,02)		30,99 (27,34-34,63)	
antiPCC	-	8,85 (8,55-9,15)	0,15	29,13 (25,64-32,62)	0,98
	+	8,58 (8,4-8,77)		29,08 (26,9-31,26)	
Manifestaciones extrarticulares	NO	8,74 (8,75-8,91)	0,96	29,49 (27,53-31,45)	0,22
	SÍ	8,75 (8,45-9,06)		27,0 (23,52-30,48)	

VOP: Velocidad de onda de pulso; GIMc: Grosor de íntima media carotídea; PCR: proteína C reactiva; FR: Factor reumatoide; HTA: Hipertensión arterial; DL: Dislipemia; CV: Cardiovascular; SCORE: Systematic COronary Risk Evaluation; SCOREm: Systematic COronary Risk Evaluation modificado; antiHTA: Antihipertensivo; antiPCC: anti péptido cítrico citrulinado.

Tabla 7. Asociación de diferentes variables clínicas, inmunológicas y de riesgo CV, con la velocidad de onda de pulso, mediante regresión lineal múltiple (ajustado por edad, género, talla, tensión arterial media).

Variable	Beta	DE	95% IC	p
Duración de enfermedad	-0.021	0.007	-0.035 - -0.006	0.005
NAT al diagnóstico	0.009	0.006	-0.003 - 0.021	0.1
NAD al diagnóstico	0.009	0.005	-0.001 - 0.020	0.075
PCR	0.005	0.003	-0.001 - 0.011	0.08
VSG	0.009	0.007	-0.005 - 0.022	0.2
Erosiones antiPCC	0.049	0.079	-0.107 - 0.206	0.5
FR	-0.370	0.173	-0.711 - -0.029	0.03
AINE	0.505	0.162	0.186 - 0.824	0.002
Tratamiento con prednisona	0.001	0.187	-0.369 - 0.370	1.0
FAME	0.648	0.591	-0.517 - 1.813	0.3
Nº de FAME	-0.035	0.121	-0.274 - 0.204	0.8
Tratamiento con biológicos	-0.015	0.176	-0.362 - 0.331	0.9
Tabaquismo	-0.146	0.200	-0.541 - 0.248	0.5
Alcohol	0.553	0.456	-0.348 - 1.454	0.2
Ejercicio físico	-0.081	0.184	-0.424 - 0.302	0.7
TAS	0.034	0.009	0.016 - 0.053	<0.0001
TAD	-0.069	0.019	-0.105 - -0.032	<0.0001
Colesterol total	-0.001	0.002	-0.005 - 0.004	0.8
HDL	-3.639	0.001	-0.003 - 0.002	1.0
Colesterol total / HDL	0.007	0.089	-0.168 - 0.183	0.9
Triglicéridos	0.002	0.002	-0.002 - 0.006	0.2
HTA	0.051	0.186	-0.315 - 0.417	0.8
DL	-0.182	0.179	-0.535 - 0.172	0.3
DM	0.623	0.277	0.077 - 1.169	0.026
IMC	-0.012	0.013	-0.038 - 0.013	0.4
Tratamiento antiHTA	0.066	0.128	-0.187 - 0.318	0.6
Hipolipemiantes	0.108	0.124	-0.137 - 0.353	0.4
SCORE	0.224	0.085	0.057 - 0.392	0.009
SCORE modificado	0.071	0.046	-0.019 - 0.162	0.1
Eventos CV	0.744	0.327	-1.389 - -0.098	0.02

Presencia de placa de ateroma	0.450	0.189	0.078 - 0.822	0.02
Número de placas	0.100	0.037	0.028 - 0.173	0.007
GIMc medio	0.003	0.001	0.001 - 0.004	0.002

DE: Desviación estándar; NAT: Número de articulaciones tumefactas; NAD: Número de articulaciones dolorosas; PCR: proteína C reactiva; VSG: Velocidad de sedimentación globular; antiPCC: anti péptido cíclico citrulinado; FR: Factor reumatoide; AINE: Antiinflamatorios no esteroideos; FAME: Fármacos modificadores de la enfermedad; TAD: Tensión arterial diastólica; TAS: Tensión arterial sistólica; HDL: High density lipoprotein; HTA: Hipertensión arterial; DL: Dislipemia; DM: Diabetes Mellitus; IAM: Infarto agudo de miocardio; AntiHTA: Antihipertensivo; SCOREm: Systematic COronary Risk Evaluation modificado; CV: Cardiovascular; GIMc: Grosor de íntima media carotideo.

Tabla 8. Medias de VOP y Alx en función de las variables clínicas y de riesgo CV en pacientes de género femenino.

Variable	Categoría	VOP media (IC 95%)	p	Alx media (IC 95%)	p
Placa ateroma	NO	8,4 (8,17-8,63)	0,047	31,27 (28,56-33,98)	0,98
	SI	8,81 (8,5-9,13)		31,33 (27,68-34,99)	
GIMc	<0,9mm	8,54 (8,35-8,73)	0,63	31,83 (29,64-34,02)	0,13
	≥0,9mm	8,68 (8,12-9,24)		26,57 (20,19-32,96)	
Duración enfermedad	<10 años	8,48 (8,17-8,8)	0,59	33,58 (29,98-37,18)	0,13
	>10 años	8,6 (8,36-8,83)		29,96 (27,28-32,63)	
PCR patológica	NO	8,31 (8,07-8,54)	0,14	30,12 (27,21-33,04)	0,31
	SÍ	8,62 (8,29-8,94)		32,75 (28,69-36,8)	
FR	-	8,69 (8,39-8,99)	0,4	28,65 (25,22-32,07)	0,04
	+	8,53 (8,3-8,76)		33,12 (30,53-35,7)	
HTA al diagnóstico	NO	8,63 (8,44-8,82)	0,07	31,26 (29,0-33,51)	0,94
	SÍ	8,07 (7,51-8,63)		31,54 (24,97-38,11)	
HTA durante seguimiento	NO	8,4 (8,17-8,62)	0,03	31,14 (28,48-33,8)	0,86
	SÍ	9,09 (8,57-9,62)		31,81 (25,65-37,96)	
HTA	NO	8,52 (8,3-8,75)	0,66	30,53 (27,93-33,13)	0,35
	SI	8,61 (8,3-8,93)		32,72 (29,07-36,38)	
DL al diagnóstico	NO	8,56 (8,38-8,74)	0,7	31,42 (29,35-33,49)	0,34
	SÍ	8,26 (6,76-9,76)		22,97 (5,67-40,27)	
DL durante seguimiento	NO	8,42 (7,7-9,13)	0,7	27,42 (19,16-35,67)	0,34
	SÍ	8,72 (7,88-9,55)		35,86 (26,2-45,52)	
DL	NO	8,62 (8,36-8,87)	0,52	31,9 (28,96-34,85)	0,57
	SÍ	8,49 (8,22-8,76)		30,61 (27,49-33,73)	
Eventos CV	NO	8,55 (8,37-8,73)	0,62	31,43 (29,35-33,51)	0,41
	SÍ	8,86 (7,62-10,1)		25,33 (10,94-39,71)	
SCORE	0	8,46 (8,01-8,92)	0,66	29,17 (23,93-34,42)	0,39
	1	8,6 (8,32-8,89)		32,41 (29,14-35,69)	
	2				
SCOREm	0	8,46 (8,01-8,92)	0,66	29,17 (23,93-34,42)	0,39
	1	8,6 (8,32-8,89)		32,41 (29,14-35,69)	
	2				
	3				
Tratamiento antiHTA	NO	8,7 (8,41-8,99)	0,26	32,71 (29,12-36,3)	0,37
	SÍ	8,27 (7,74-8,81)		28,54 (22,01-35,08)	
Estatinas	NO	8,63 (8,37-8,89)	0,43	31,07 (28,04-34,09)	0,84
	SÍ	8,42 (8,03-8,81)		31,7 (27,15-36,25)	
antiPCC	-	8,67 (8,32-9,02)	0,12	31,2 (27,15-35,24)	0,92
	+	8,34 (8,12-8,57)		30,95 (28,36-33,55)	
Manifestaciones extrarticulares	NO	8,54 (8,33-8,74)	0,7	31,59 (29,2-33,98)	0,63
	SÍ	8,62 (8,25-8,98)		30,4 (26,17-34,62)	

VOP: Velocidad de onda de pulso; Alx: Índice de aumento; GIMc: Grosor de íntima media carotídeo; PCR: proteína C reactiva; FR: Factor reumatoide; HTA: Hipertensión arterial; DL: Dislipemia; CV: Cardiovascular; SCORE: Systematic COronary Risk Evaluation; SCOREm: Systematic COronary Risk Evaluation modificado; AntiHTA: Antihipertensivo; antiPCC: anti péptido cíclico citrulinado.

Tabla 9. Correlación de VOP y Aix con las variables clínicas y de riesgo CV en pacientes menores de 55 años.

Variable	Correlación con VOP	p	Correlación con Aix	p
GIMc	0,39	0,007	0,12	0,42
Años evolución	-0,01	0,95	-0,25	0,09
PCR	-0,01	0,95	0,41	0,006
TASc	0,75	0,00	-0,16	0,29
TADc	0,15	0,32	0,63	0,00
Gasto cardiaco	-0,26	0,08	0,73	0,00
Resist vasc perif	-0,37	0,01	0,7	0,00
SCORE	0,13	0,39	-0,02	0,89
SCOREm	0,13	0,39	-0,02	0,89

GIMc: Grosor íntima media carotídeo; PCR: Proteína C reactiva; TASc: Tensión arterial sistólica central; TADc: Tensión arterial diastólica central; Resist vasc perif: Resistencia vascular periférica; SCORE: Systematic COronary Risk Evaluation; SCOREm: Systematic COronary Risk Evaluation modificado.

Tabla 10. Correlación de VOP y Aix con las variables clínicas y de riesgo CV en pacientes mayores de 55 años.

Variable	Correlación con VOP	p	Correlación con Aix	p
GIMc	0,06	0,51	-0,21	0,02
Años evolución	0,03	0,77	-0,03	0,78
PCR	0,06	0,54	-0,16	0,12
TASc	0,48	0,00	0,3	0,00
TADc	0,27	0,003	0,02	0,85
Gasto cardiaco	-0,14	0,13	-0,27	0,004
Resist vasc perif	0,21	0,02	0,53	0,00
SCORE	0,1	0,28	0,13	0,17
SCORE modif	0,18	0,05	0,08	0,41

GIMc: Grosor íntima media carotídeo; PCR: Proteína C reactiva; TASc: Tensión arterial sistólica central; TADc: Tensión arterial diastólica central; Resist vasc perif: Resistencia vascular periférica; SCORE: Systematic COronary Risk Evaluation; SCOREm: Systematic COronary Risk Evaluation modificado.

Tabla 11. Medias de VOP y Alx en función de variables clínicas y de riesgo CV en pacientes menores de 55 años.

Variable	Categoría	VOP media (IC 95%)	p	Alx media (IC 95%)	p
Placa ateroma	NO	6,4 (6,26-6,54)	0,63	25,92 (21,96-29,88)	0,19
	SI	6,49 (6,14-6,84)		33,17 (23,34-42,99)	
GIMc	<0,9mm	6,38 (6,27-6,49)	0,00	27,0 (23,42-30,58)	0,58
	≥0,9mm	8,04 (7,18-8,9)		34,91 (6,8-63,02)	
Duración enfermedad	<10 años	6,4 (6,23-6,57)	0,82	30,84 (26,27-35,41)	0,02
	>10 años	6,43 (6,24-6,62)		22,69 (17,65-27,73)	
PCR patológica	NO	6,39 (6,23-6,55)	0,58	24,72 (20,22-29,22)	0,03
	SÍ	6,48 (6,22-6,73)		34,25 (27,06-41,44)	
FR	-	6,35 (6,07-6,62)	0,55	20,45 (12,97-28,12)	0,04
	+	6,44 (6,29-6,59)		29,6 (25,55-33,64)	
HTA al diagnóstico	NO	6,4 (6,27-6,53)	0,49	26,88 (23,11-30,65)	0,68
	SÍ	6,6 (6,04-7,17)		30,45 (14,22-40,67)	
HTA durante seguimiento	NO	6,41 (6,27-6,55)	0,92	27,35 (23,47-31,23)	0,8
	SÍ	6,44 (5,89-6,98)		25,22 (9,7-40,75)	
HTA	NO	6,27 (6,13-6,4)	0,00	25,46 (21,53-29,39)	0,06
	SI	7,05 (6,75-7,34)		34,42 (26,05-42,78)	
DL al diagnóstico	NO	6,41 (6,28-6,53)	0,41	26,99 (23,41-30,57)	0,56
	SÍ	6,82 (5,83-7,82)		35,44 (7,04-63,84)	
DL durante seguimiento	NO	6,48 (6,27-6,69)	0,41	28,58 (22,56-34,61)	0,56
	SÍ	6,07 (5,22-6,91)		20,13 (-3,97-44,24)	
DL	NO	6,42 (6,28-6,56)	0,9	28,59 (24,64-32,54)	0,11
	SÍ	6,4 (6,1-6,7)		20,96 (12,42-29,5)	
	SCORE	0		6,37 (6,2-6,53)	
	1	6,57 (6,18-6,96)	26,43 (15,23-37,63)		
	2				
SCOREm	0	6,37 (6,2-6,53)	0,39	27,36 (22,64-32,08)	0,89
	1	6,57 (6,18-6,96)		26,43 (15,23-37,63)	
	2				
Tratamiento antiHTA	NO	6,42 (6,2-6,64)	0,9	28,92 (22,72-35,12)	0,49
	SÍ	6,39 (5,5-7,28)		18,49 (-6,69-43,66)	
Estatinas	NO	6,41 (6,26-6,56)	0,91	28,78 (24,57-32,98)	0,17
	SÍ	6,45 (5,88-7,02)		16,46 (0,55-32,38)	
antiPCC	-	6,49 (6,25-6,72)	0,3	25,04 (16,98-33,11)	0,46
	+	6,34 (6,22-6,47)		28,52 (24,07-32,98)	
Manifestaciones extrarticulares	NO	6,38 (6,23-6,52)	0,33	26,47 (22,37-30,57)	0,51
	SÍ	6,52 (6,27-6,78)		29,24 (21,93-36,56)	

VOP: Velocidad de onda de pulso; Alx: Índice de aumento; GIMc: Grosor íntima media carotídeo; PCR: Proteína C reactiva; FR: Factor reumatoide; HTA: Hipertensión arterial; DL: Dislipemia; SCORE: Systematic COronary Risk Evaluation; SCOREm: Systematic COronary Risk Evaluation modificado; AntiHTA: Antihipertensivo.

Tabla 12. Medias de VOP y Aix en función de variables clínicas y de riesgo CV en pacientes mayores de 55 años.

Variable	Categoría	VOP media (IC 95%)	p	Aix media (IC 95%)	p
Placa ateroma	NO	9,62 (9,3-9,93)	0,31	31,2 (28,18-34,21)	0,19
	SI	9,84 (9,57-10,1)		28,44 (25,86-31,03)	
GIMc	<0,9mm	9,73 (9,51-9,96)	0,75	30,53 (28,4-32,66)	0,056
	≥0,9mm	9,81 (9,38-10,25)		25,94 (21,77-30,1)	
Duración enfermedad	<10 años	9,72 (9,25-9,98)	0,42	30,0 (26,42-33,6)	0,81
	>10 años	9,81 (9,56-10,06)		29,44 (27,0-31,87)	
PCR patológica	NO	9,59 (9,31-9,88)	0,24	31,23 (28,45-34,01)	0,1
	SÍ	9,86 (9,52-10,2)		27,54 (24,22-30,86)	
FR	-	9,9 (9,59-10,22)	0,2	28,76 (25,7-31,82)	0,48
	+	9,64 (9,39-9,89)		30,2 (27,73-32,67)	
HTA al diagnóstico	NO	9,84 (9,62-10,06)	0,06	29,78 (2,64-31,92)	0,76
	SÍ	9,27 (8,75-9,8)		28,88 (23,68-34,07)	
HTA durante seguimiento	NO	9,55 (9,29-9,82)	0,04	29,21 (26,63-31,8)	0,65
	SÍ	10,19 (9,72-10,66)		30,62 (25,95-35,29)	
HTA	NO	9,85 (9,57-10,12)	0,29	29,22 (26,6-31,85)	0,66
	SI	9,62 (9,33-9,92)		30,11 (27,22-33,0)	
DL al diagnóstico	NO	9,75 (9,55-9,94)	0,68	29,79 (27,92-31,66)	0,06
	SÍ	9,28 (7,07-11,5)		9,41 (-11,76-30,57)	
DL durante seguimiento	NO	9,44 (8,51-10,38)	0,52	19,6 (10,75-28,44)	0,02
	SÍ	9,96 (9,27-10,65)		36,97 (30,97-43,57)	
DL	NO	9,81 (9,5-10,12)	0,59	28,35 (25,33-31,36)	0,28
	SÍ	9,7 (9,44-9,95)		30,5 (28,02-32,98)	
Eventos CV	NO	9,72 (9,52-9,93)	0,55	29,32 (27,37-31,26)	0,21
	SÍ	9,99 (9,16-10,81)		34,78 (26,43-43,14)	
SCORE	0	9,64 (8,81-10,48)	0,29	22,07 (14,02-30,12)	0,16
	1	9,7 (9,49-9,91)		30,18 (28,16-32,2)	
	2	10,51 (9,53-11,49)		29,75 (2,32-39,2)	
SCOREm	0	9,56 (8,72-10,39)	0,12	22,1 (13,98-30,21)	0,23
	1	9,66 (9,45-9,87)		30,18 (28,11-32,25)	
	2	10,63 (9,79-11,47)		31,08 (22,87-39,3)	
	3	10,89 (9,23-12,54)		24,36 (8,21-40,51)	
Tratamiento antiHTA	NO	9,98 (9,59-10,36)	0,23	30,08 (26,07-34,08)	0,83
	SÍ	9,52 (9,07-9,97)		29,2 (24,44-33,97)	
Estatinas	NO	9,75 (9,43-10,06)	0,97	27,28 (24,28-30,29)	0,051
	SÍ	9,74 (9,4-10,08)		32,25 (29,02-35,49)	
antiPCC	-	9,89 (9,48-10,29)	0,22	29,67 (25,9-33,45)	0,97
	+	9,58 (9,32-9,84)		29,77 (27,34-32,2)	
Manifestaciones extrarticulares	NO	9,75 (9,52-9,97)	0,95	30,77 (28,62-32,92)	0,04
	SÍ	9,73 (9,33-10,13)		26,09 (22,26-29,91)	

VOP: Velocidad de onda de pulso; Aix: Índice de aumento; GIMc: Grosor íntima media carotídeo; PCR: Proteína C reactiva; FR: Factor reumatoide; HTA: Hipertensión arterial; DL: Dislipemia; SCORE: Systematic COronary Risk Evaluation; SCOREm: Systematic COronary Risk Evaluation modificado; AntiHTA: Antihipertensivo.

Tabla 13. Correlación de VOP y Alx con las variables clínicas y de riesgo CV en pacientes FR+

Variable	Correlación con VOP	p	Correlación con Alx	p
GIMc	0,13	0,19	-0,07	0,48
Años evolución	-0,03	0,72	-0,07	0,48
PCR	0,06	0,56	-0,14	0,18
TASc	0,42	0,000	0,07	0,47
TADc	0,14	0,16	0,23	0,02
Gasto cardiaco	-0,14	0,15	0,48	0,00
Resist vasc perif	-0,16	0,1	0,53	0,000
SCORE	0,09	0,35	-0,02	0,85
SCORE modif	0,15	0,13	-0,03	0,79

VOP: Velocidad de onda de pulso; Alx: Índice de aumento; GIMc: Grosor íntima media carotídeo; PCR: Proteína C reactiva; TASc: Tensión arterial sistólica central; TADc: Tensión arterial diastólica central; Resist vasc perif: Resistencia vascular periférica; SCORE: Systematic COronary Risk Evaluation; SCOREm: Systematic COronary Risk Evaluation modificado; AntiHTA: Antihipertensivo.

Tabla 14. Medias de VOP y Aix en función de variables clínicas y de riesgo CV en pacientes en pacientes FR+

Variable	Categoría	VOP media (IC 95%)	p	Aix media (IC 95%)	p
Placa ateroma	NO	8,39 (8,08-8,7)	0,59	29,11 (25,88-32,35)	0,67
	SI	8,53 (8,2-8,86)		30,26 (26,77-33,75)	
GIMc	<0,9mm	8,38 (8,17-8,59)	0,07	29,59 (27,33-31,84)	0,96
	≥0,9mm	9,02 (8,38-9,67)		29,4 (22,51-36,3)	
Duración enfermedad	<10 años	8,41 (8,1-8,72)	0,71	30,7 (27,44-33,96)	0,41
	>10 años	8,49 (8,21-8,78)		28,76 (25,77-31,74)	
PCR patológica	NO	8,24 (7,93-8,55)	0,24	31,47 (28,38-34,57)	0,16
	SÍ	8,54 (8,15-8,92)		27,86 (23,95-31,77)	
FR	-		¿	29,65 (27,57-31,73)	¿
	+	8,46 (8,26-8,65)			
HTA al diagnóstico	NO	8,52 (8,3-8,74)	0,15	29,98 (27,67-32,3)	0,51
	SÍ	8,01 (7,37-8,65)		27,48 (20,66-34,31)	
HTA durante seguimiento	NO	8,36 (8,12-8,59)	0,14	29,12 (26,62-31,63)	0,45
	SÍ	8,87 (8,28-9,47)		31,96 (25,56-38,36)	
HTA	NO	8,46 (8,21-8,71)	0,95	29,29 (26,71-31,87)	0,64
	SI	8,45 (8,09-8,8)		30,4 (26,63-34,16)	
DL al diagnóstico	NO	8,45 (8,25-8,66)	0,93	29,86 (27,77-31,95)	0,15
	SÍ	8,53 (6,97-10,08)		17,98 (1,79-34,17)	
DL durante seguimiento	NO	8,49 (7,78-9,19)	0,93	24,6 (17,36-31,85)	0,15
	SÍ	8,41 (7,5-9,33)		36,49 (26,86-46,11)	
DL	NO	8,55 (8,27-8,83)	0,37	28,85 (25,91-31,8)	0,45
	SÍ	8,34 (8,03-8,66)		30,66 (27,31-34,0)	
Eventos CV	NO	8,46 (8,26-8,66)	0,88	29,36 (27,26-31,47)	0,14
	SÍ	8,36 (7,19-9,54)		40,18 (26,03-54,32)	
SCORE	0	8,3 (7,75-8,85)	0,38	29,35 (23,57-35,13)	0,58
	1	8,48 (8,19-8,76)		30,1 (27,1-33,1)	
	2	9,34 (8,06-10,62)		23,59 (10,13-37,06)	
SCOREm	0	8,24 (7,68-8,8)	0,36	29,09 (23,14-35,03)	0,88
	1	8,47 (8,19-8,76)		30,08 (27,06-33,1)	
	2	9,29 (7,99-10,6)		29,39 (15,46-43,32)	
	3	9,67 (7,99-11,35)		23,48 (5,62-41,35)	
Tratamiento antiHTA	NO	8,55 (8,18-8,91)	0,52	30,15 (26,39-33,92)	0,76
	SÍ	8,25 (7,6-8,9)		28,66 (21,76-35,57)	
Estatinas	NO	8,52 (8,21-8,84)	0,58	27,36 (24,14-30,57)	0,07
	SÍ	8,35 (7,9-8,79)		33,53 (28,87-38,19)	
antiPCC	-	8,32 (7,7-8,93)	0,96	28,49 (22,0-34,98)	0,61
	+	8,3 (8,06-8,54)		30,27 (27,75-32,78)	
Manifestaciones extrarticulares	NO	8,45 (8,22-8,68)	0,92	29,57 (27,12-32,03)	0,9
	SÍ	8,47 (8,08-8,87)		29,87 (25,74-33,99)	

VOP: Velocidad de onda de pulso; Aix: Índice de aumento; GIMc: Grosor íntima media carotídeo; PCR: Proteína C reactiva; FR: Factor reumatoide; HTA: Hipertensión arterial; DL: Dislipemia; CV: Cardiovascular; SCORE: Systematic COronary Risk Evaluation; SCOREm: Systematic COronary Risk Evaluation modificado; AntiHTA: Antihipertensivo; AntiPCC: Anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado.

Tabla 15. Correlación de VOP y Alx con las variables clínicas y de riesgo CV en pacientes FR-.

Variable	Correlación con VOP	p	Correlación con Alx	p
GIMc	-0,008	0,95	-0,24	0,08
Años evolución	0,2	0,15	0,05	0,73
PCR	0,18	0,22	0,29	0,047
TASc	0,6	0,00	0,3	0,03
TADc	0,32	0,02	0,07	0,6
Gasto cardiaco	0,14	0,3	-0,36	0,007
Resist vasc perif	0,34	0,01	0,54	0,00
SCORE	0,04	0,78	0,05	0,71
SCORE modif	0,09	0,5	0,06	0,68

VOP: Velocidad de onda de pulso; Alx: Índice de aumento; GIMc: Grosor íntima media carotídeo; PCR: Proteína C reactiva; TASc: Tensión arterial sistólica central; TADc: Tensión arterial diastólica central; Resist vasc perif: Resistencia vascular periférica; SCORE: Systematic COronary Risk Evaluation; SCOREm: Systematic COronary Risk Evaluation modificado.

Tabla 16. Medias de VOP y Aix en función de las variables clínicas y de riesgo CV en pacientes FR-.

Variable	Categoría	VOP media (IC 95%)	p	Aix media (IC 95%)	p
Placa ateroma	NO	9,18 (8,88-9,48)	0,09	28,37 (24,36-32,38)	0,68
	SI	9,62 (9,26-9,98)		26,97 (22,2-31,75)	
GIMc	<0,9mm	9,44 (9,18-9,69)	0,35	29,01 (25,71-32,32)	0,18
	≥0,9mm	9,16 (8,68-9,65)		23,97 (17,75-30,19)	
Duración enfermedad	<10 años	9,16 (8,7-9,63)	0,33	26,41 (20,31-32,51)	0,62
	>10 años	9,45 (9,18-9,72)		28,3 (24,8-31,8)	
PCR patológica	NO	9,22 (8,99-9,45)	0,91	25,96 (21,91-30,0)	0,26
	SÍ	9,24 (8,94-9,55)		30,09 (24,61-35,57)	
HTA al diagnóstico	NO	9,33 (9,09-9,58)	0,54	27,44 (24,26-30,63)	0,66
	SÍ	9,55 (8,92-10,18)		29,45 (21,27-37,64)	
HTA durante seguimiento	NO	9,42 (9,08-9,75)	0,69	27,97 (23,63-32,3)	0,91
	SÍ	9,27 (8,7-9,83)		27,38 (20,05-34,72)	
HTA	NO	9,28 (8,97-9,6)	0,46	25,77 (21,69-29,84)	0,18
	SI	9,46 (9,13-9,8)		29,99 (25,69-34,3)	
DL durante seguimiento	NO	8,75 (7,79-9,71)	0,19	19,64 (7,22-32,06)	0,18
	SÍ	9,93 (9,05-10,8)		35,15 (23,83-46,46)	
DL	NO	9,39 (9,05-9,73)	0,87	30,2 (25,87-34,54)	0,15
	SÍ	9,35 (9,04-9,66)		25,7 (21,75-29,68)	
Eventos CV	NO	9,37 (9,14-9,6)	0,95	27,61 (24,68-30,53)	0,69
	SÍ	9,34 (8,4-10,28)		30,15 (18,03-42,26)	
SCORE	0	9,56 (8,89-10,23)	0,25	30,24 (21,63-38,86)	0,18
	1	9,26 (8,97-9,55)		26,23 (22,5-29,96)	
	2	10,12 (8,99-11,25)		38,92 (24,45-53,39)	
SCOREm	0	9,5 (8,83-10,17)	0,14	29,78 (21,01-38,55)	0,02
	1	9,24 (8,95-9,53)		26,18 (22,39-29,98)	
	2	10,14 (9,2-11,07)		35,56 (23,33-47,79)	
	3				
Tratamiento antiHTA	NO	9,74 (9,34-10,14)	0,08	27,24 (20,34-34,13)	0,85
	SÍ	9,01 (8,53-9,49)		28,54 (20,35-36,72)	
Estatinas	NO	9,27 (8,94-9,59)	0,38	27,8 (23,62-31,97)	0,99
	SÍ	9,54 (9,09-9,99)		27,74 (21,92-33,57)	
antiPCC	-	9,43 (9,13-9,74)	0,35	29,52 (25,48-33,56)	0,26
	+	9,21 (8,88-9,54)		25,99 (21,56-30,42)	
Manifestaciones extrarticulares	NO	9,39 (9,14-9,63)	0,76	30,16 (27,29-33,02)	0,000
	SÍ	9,3 (8,82-9,78)		18,99 (13,39-24,58)	

VOP: Velocidad de onda de pulso; Aix: Índice de aumento; GIMc: Grosor íntima media carotídeo; PCR: Proteína C reactiva; HTA: Hipertensión arterial; DL: Dislipemia; CV: Cardiovascular; SCORE: Systematic COronary Risk Evaluation; SCOREm: Systematic COronary Risk Evaluation modificado; AntiHTA: Antihipertensivo; AntiPCC: Anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado.

Tabla 17. Correlación de VOP y Alx con las variables clínicas y de riesgo CV en pacientes antiPCC+.

Variable	Correlación con VOP	p	Correlación con Alx	p
GIMc	0,05	0,64	-0,16	0,1
Años evolución	0,01	0,91	-0,07	0,49
PCR	0,1	0,32	-0,06	0,56
TASc	0,44	0,000	0,18	0,07
TADc	0,07	0,49	0,22	0,03
Gasto cardiaco	-0,16	0,09	0,44	0,00
Resist vasc perif	-0,11	0,27	0,53	0,00
SCORE	0,07	0,5	-0,003	0,98
SCORE modif	0,17	0,08	-0,0097	0,92

VOP: Velocidad de onda de pulso; Alx: Índice de aumento; GIMc: Grosor íntima media carotídeo; PCR: Proteína C reactiva; TASc: Tensión arterial sistólica central; TADc: Tensión arterial diastólica central; Resist vasc perif: Resistencia vascular periférica; SCORE: Systematic COronary Risk Evaluation; SCOREm: Systematic COronary Risk Evaluation modificado.

Tabla 18. Correlación de VOP y Alx con las variables clínicas y de riesgo CV en pacientes antiPCC-.

Variable	Correlación con VOP	p	Correlación con Alx	p
GIMc	0,08	0,63	-0,0014	0,99
Años evolución	0,22	0,18	-0,21	0,2
PCR	-0,0003	0,99	0,29	0,11
TASc	0,73	0,000	0,31	0,06
TADc	0,48	0,003	0,3	0,07
Gasto cardiaco	0,4	0,01	-0,02	0,92
Resist vasc perif	0,24	0,15	0,37	0,02
SCORE	0,17	0,31	0,12	0,49
SCORE modif	0,17	0,31	0,12	0,49

VOP: Velocidad de onda de pulso; Alx: Índice de aumento; GIMc: Grosor íntima media carotídeo; PCR: Proteína C reactiva; TASc: Tensión arterial sistólica central; TADc: Tensión arterial diastólica central; Resist vasc perif: Resistencia vascular periférica; SCORE: Systematic COronary Risk Evaluation; SCOREm: Systematic COronary Risk Evaluation modificado.

Tabla 19. Medias de VOP y Aix en función de las variables clínicas y de riesgo CV en pacientes antiPCC+.

Variable	Categoría	VOP media (IC 95%)	p	Aix media (IC 95%)	p
Placa ateroma	NO	8,23 (7,92-8,53)	0,24	28,54 (24,97-32,12)	0,95
	SI	8,53 (8,19-8,87)		28,73 (24,72-32,75)	
GIMc	<0,9mm	8,35 (8,13-8,57)	0,7	29,14 (26,56-31,72)	0,3
	≥0,9mm	8,47 (7,88-9,06)		25,28 (18,44-32,11)	
Duración enfermedad	<10 años	8,31 (7,99-8,63)	0,65	30,54 (26,83-34,26)	0,19
	>10 años	8,41 (8,12-8,71)		26,99 (23,59-30,4)	
PCR patológica	NO	8,16 (8,87-8,54)	0,09	28,44 (24,85-32,02)	0,99
	SÍ	8,55 (8,21-8,89)		28,4 (24,24-32,55)	
FR	-	8,51 (8,07-8,94)	0,59	24,2 (19,24-29,16)	0,04
	+	8,37 (8,13-8,61)		30,28 (27,52-33,03)	
HTA al diagnóstico	NO	8,46 (8,24-8,68)	0,04	28,38 (25,75-31,01)	0,65
	SÍ	7,7 (7,02-8,37)		30,38 (22,33-38,44)	
HTA durante seguimiento	NO	8,21 (7,96-8,46)	0,04	28,88 (25,95-31,81)	0,77
	SÍ	8,97 (8,36-9,58)		27,58 (20,21-34,95)	
HTA	NO	8,4 (8,14-8,66)	0,65	27,22 (24,25-30,2)	0,12
	SI	8,29 (7,92-8,67)		31,51 (27,14-35,88)	
DL al diagnóstico	NO	8,37 (8,16-8,57)	0,98	28,8 (26,39-31,21)	0,3
	SÍ	8,38 (6,78-9,98)		19,06 (0,54-37,58)	
DL durante seguimiento	NO	8,37 (7,64-9,11)	0,98	24,41 (15,96-32,86)	0,3
	SÍ	8,36 (7,43-9,29)		34,14 (23,29-45,0)	
DL	NO	8,37 (8,07-8,66)	0,99	28,74 (25,929-32,2)	0,92
	SÍ	8,36 (8,03-8,69)		28,48 (24,62-32,34)	
Eventos CV	NO	8,34 (8,13-8,54)	0,18	28,28 (28,88-30,69)	0,11
	SÍ	9,16 (7,96-10,36)		41,28 (25,46-57,09)	
SCORE	0	8,27 (7,74-8,8)	0,48	28,1 (21,95-34,25)	0,7
	1	8,37 (8,07-8,68)		29,18 (25,61-32,76)	
	2	9,17 (7,83-10,5)		23,47 (7,93-39,02)	
SCOREm	0	8,14 (7,61-8,68)	0,15	27,88 (21,53-34,23)	0,92
	1	8,36 (8,06-8,67)		29,17 (25,57-32,76)	
	2	9,48 (8,31-10,66)		28,83 (14,74-42,93)	
	3	9,71 (7,97-11,45)		23,37 (2,66-44,07)	
Tratamiento antiHTA	NO	8,42 (8,04-8,79)	0,82	29,44 (24,88-34,0)	0,69
	SÍ	8,31 (7,67-8,95)		27,14 (19,24-35,04)	
Estatinas	NO	8,36 (8,06-8,66)	0,94	26,42 (23,0-29,83)	0,08
	SÍ	8,38 (7,91-8,85)		32,99 (27,59-38,4)	
Manifestaciones extrarticulares	NO	8,36 (8,12-8,6)	0,95	29,8 (26,99-32,61)	0,13
	SÍ	8,38 (7,98-8,77)		25,65 (21,16-30,15)	

VOP: Velocidad de onda de pulso; Aix: Índice de aumento; GIMc: Grosor íntima media carotídeo; PCR: Proteína C reactiva; FR: Factor reumatoide; HTA: Hipertensión arterial; DL: Dislipemia; CV: Cardiovascular; SCORE: Systematic COronary Risk Evaluation; SCOREm: Systematic COronary Risk Evaluation modificado; AntiHTA: Antihipertensivo.

Tabla 20. Medias de VOP y Aix en función de las variables clínicas y de riesgo CV en pacientes antiPCC-

Variable	Categoría	VOP media (IC 95%)	p	Aix media (IC 95%)	p
Placa ateroma	NO	9,44 (9,12-9,76)	0,7	29,92 (26,07-33,76)	0,8
	SI	9,34 (8,95-9,72)		30,76 (26,11-35,41)	
GIMc	<0,9mm	9,31 (9,04-9,56)	0,28	29,54 (26,24-32,84)	0,47
	≥0,9mm	9,75 (9,06-10,45)		33,21 (24,72-41,69)	
Duración enfermedad	<10 años	9,21 (8,77-9,65)	0,32	31,21 (25,81-36,6)	0,69
	>10 años	9,48 (9,21-9,76)		29,85 (26,47-33,23)	
PCR patológica	NO	9,22 (8,94-9,5)	0,48	29,12 (25,9-32,35)	0,08
	SÍ	9,43 (8,92-9,95)		35,46 (29,54-41,38)	
FR	-	9,48 (9,21-9,74)	0,32	29,96 (26,68-33,24)	0,74
	+	9,02 (8,76-9,65)		31,05 (25,56-36,54)	
HTA al diagnóstico	NO	9,27 (9,03-9,51)	0,04	30,1 (27,04-33,15)	0,82
	SÍ	9,89 (9,37-10,42)		30,97 (24,24-37,7)	
HTA durante seguimiento	NO	9,57 (9,3-9,85)	0,06	30,18 (26,67-33,68)	0,93
	SÍ	8,92 (8,38-9,46)		30,53 (23,66-37,41)	
HTA	NO	9,4 (9,1-9,71)	0,97	30,05 (26,37-33,73)	0,86
	SI	9,4 (9,05-9,74)		30,55 (26,39-34,72)	
DL durante seguimiento	NO	8,89 (8,09-9,68)	0,19	23,51 (13,9-33,11)	0,15
	SÍ	9,93 (9,1-10,76)		37,35 (27,34-47,36)	
DL	NO	9,42 (9,1-9,75)	0,85	31,75 (27,81-35,68)	0,32
	SÍ	9,38 (9,06-9,69)		28,86 (25,03-32,7)	
Eventos CV	NO	9,41 (9,19-9,64)	0,62	30,3 (27,56-33,04)	0,95
	SÍ	9,18 (8,28-10,08)		29,93 (19,0-40,84)	
SCORE	0	9,51 (8,82-10,19)	0,026	31,82 (23,21-40,44)	0,11
	1	9,26 (9,0-9,52)		28,81 (25,52-32,11)	
	2	10,62 (9,62-11,61)		41,69 (29,19-54,2)	
SCOREm	0	9,51 (8,82-10,19)	0,026	31,82 (23,21-40,44)	0,11
	1	9,26 (9,0-9,52)		28,81 (25,52-32,11)	
	2	10,62 (9,62-11,61)		41,69 (29,19-54,2)	
	3				
Tratamiento antiHTA	NO	9,5 (8,83-10,18)	0,75	25,51 (17,55-33,47)	0,2
	SÍ	9,25 (8,31-10,2)		37,34 (26,17-48,51)	
Estatinas	NO	9,37 (9,0-9,73)	0,83	28,74 (25,32-34,16)	0,76
	SÍ	9,44 (8,98-9,9)		31,0 (25,47-36,53)	
antiPCC	-		0,89		
	+				
Manifestaciones extrarticulares	NO	9,42 (9,18-9,66)	0,69	30,9 (27,98-33,82)	0,35
	SÍ	9,3 (8,74-9,85)		27,39 (20,74-34,03)	

VOP: Velocidad de onda de pulso; Aix: Índice de aumento; GIMc: Grosor íntima media carotídeo; PCR: Proteína C reactiva; FR: Factor reumatoide; HTA: Hipertensión arterial; DL: Dislipemia; CV: Cardiovascular; SCORE: Systematic COronary Risk Evaluation; SCOREm: Systematic COronary Risk Evaluation modificado; AntiHTA: Antihipertensivo.

Tabla 21. Correlación de VOP y Alx con las variables clínicas y de riesgo CV en pacientes con tiempo de evolución de la enfermedad mayor a 10 años.

Variable	Correlación con VOP	p	Correlación con Alx	p
GIMc	0,07	0,47	-0,15	0,14
Años evolución	0,006	0,95	0,003	0,98
PCR	0,09	0,43	-0,03	0,78
TASc	0,42	0,00	0,31	0,002
TADc	0,17	0,1	0,02	0,86
Gasto cardiaco	-0,24	0,02	-0,23	0,02
Resist vasc perif	0,2	0,0497	0,48	0,00
SCORE	-0,02	0,85	0,24	0,02
SCORE modif	0,07	0,49	0,2	0,04

VOP: Velocidad de onda de pulso; Alx: Índice de aumento; GIMc: Grosor íntima media carotídeo; PCR: Proteína C reactiva; TASc: Tensión arterial sistólica central; TADc: Tensión arterial diastólica central; Resist vasc perif: Resistencia vascular periférica; SCORE: Systematic COronary Risk Evaluation; SCOREm: Systematic COronary Risk Evaluation modificado.

Tabla 22. Medias de VOP y Aix en función de las variables clínicas y de riesgo CV en pacientes con tiempo de evolución de enfermedad mayor o igual a 10 años.

Variable	Categoría	VOP media (IC 95%)	p	Aix media (IC 95%)	p
Placa ateroma	NO	8,94 (8,61-9,27)	0,059	29,49 (26,35-32,63)	0,6
	SI	9,45 (9,1-9,79)		28,17 (24,88-31,45)	
GIMc	<0,9mm	9,14 (8,89-9,38)	0,34	29,4 (27,13-31,66)	0,21
	≥0,9mm	9,43 (8,89-9,98)		25,86 (20,81-30,91)	
PCR patológica	NO	8,94 (8,64-9,25)	0,34	28,94 (26,17-31,7)	0,84
	SÍ	9,21 (8,77-9,66)		28,42 (24,38-32,46)	
FR	-	9,35 (9,02-9,69)	0,28	27,62 (24,45-30,78)	0,29
	+	9,11 (8,82-9,4)		29,86 (27,18-32,54)	
HTA al diagnóstico	NO	9,24 (9,01-9,48)	0,2	29,04 (26,86-31,23)	0,65
	SÍ	8,78 (8,11-9,44)		27,51 (21,25-33,77)	
HTA durante seguimiento	NO	8,98 (8,65-9,32)	0,12	28,07 (24,93-31,21)	0,52
	SÍ	9,58 (9,04-10,12)		30,38 (25,28-35,47)	
HTA	NO	9,19 (8,88-9,49)	0,99	27,86 (25,04-30,68)	0,32
	SI	9,19 (8,85-9,52)		30,06 (26,93-33,18)	
DL durante seguimiento	NO	8,81 (7,45-10,17)	0,58	21,6 (8,95-34,26)	0,25
	SÍ	9,47 (8,45-10,48)		34,2 (24,77-43,64)	
DL	NO	9,32 (8,97-9,67)	0,33	28,42 (25,15-31,68)	0,73
	SÍ	9,09 (8,8-9,38)		29,17 (26,45-31,89)	
Eventos CV	NO	9,17 (8,95-9,39)	0,5	28,47 (26,42-30,53)	0,12
	SÍ	9,55 (8,48-10,62)		36,59 (26,67-46,51)	
SCORE	0	9,37 (8,71-10,03)	0,49	22,16 (16,12-28,2)	0,06
	1	9,1 (8,82-9,38)		30,5 (27,92-33,08)	
	2	9,73 (8,36-11,09)		36,98 (24,48-49,48)	
SCOREm	0	9,26 (8,59-9,94)	0,35	21,3 (15,08-27,53)	0,07
	1	9,08 (8,79-9,36)		30,42 (27,82-33,02)	
	2	9,9 (8,72-11,09)		38,98 (28,1-49,86)	
	3	10,11 (8,31-11,91)		31,2 (14,64-47,75)	
Tratamiento antiHTA	NO	9,47 (9,04-9,89)	0,13	29,37 (25,37-33,37)	0,78
	SÍ	8,81 (8,28-9,34)		28,21 (23,19-33,24)	
Estatinas	NO	9,41 (9,0-9,81)	0,2	28,06 (24,29-31,83)	0,62
	SÍ	8,95 (8,53-9,37)		29,71 (25,73-33,69)	
antiPCC	-	9,28 (8,87-9,7)	0,25	29,54 (25,79-33,29)	0,76
	+	8,98 (8,68-9,27)		28,82 (26,17-31,47)	
Manifestaciones extrarticulares	NO	9,21 (8,96-9,46)	0,72	30,27 (28,03-32,51)	0,01
	SÍ	9,11 (8,65-9,57)		24,01 (19,82-28,21)	

VOP: Velocidad de onda de pulso; Aix: Índice de aumento; GIMc: Grosor íntima media carotídeo; PCR: Proteína C reactiva; FR: Factor reumatoide; HTA: Hipertensión arterial; DL: Dislipemia; CV: Cardiovascular; SCORE: Systematic COronary Risk Evaluation; SCOREm: Systematic COronary Risk Evaluation modificado; AntiHTA: Antihipertensivo; AntiPCC: Anticuerpos antipeptido cíclico citrulinado.

Tabla 23. Correlación de VOP y Alx con las variables clínicas y de riesgo CV en pacientes con tiempo de evolución de la enfermedad menor a 10 años.

Variable	Correlación con VOP	p	Correlación con Alx	p
GIMc	0,13	0,3	-0,03	0,79
Años evolución	-0,08	0,52	0,09	0,47
PCR	0,06	0,66	-0,1	0,49
TASc	0,67	0,00	0,03	0,84
TADc	0,25	0,046	0,45	0,00
Gasto cardiaco	-0,08	0,54	0,59	0,00
Resist vasc perif	-0,12	0,32	0,62	0,00
SCORE	0,3	0,01	-0,16	0,22
SCORE modif	0,3	0,1	-0,16	0,22

VOP: Velocidad de onda de pulso; Alx: Índice de aumento; GIMc: Grosor íntima media carotídeo; PCR: Proteína C reactiva; TASc: Tensión arterial sistólica central; TADc: Tensión arterial diastólica central; Resist vasc perif: Resistencia vascular periférica; SCORE: Systematic COronary Risk Evaluation; SCOREm: Systematic COronary Risk Evaluation modificado.

Tabla 24. Medias de VOP y Aix en función de las variables clínicas y de riesgo CV en pacientes con tiempo de evolución de enfermedad menor a 10 años.

Variable	Categoría	VOP media (IC 95%)	p	Aix media (IC 95%)	p
Placa ateroma	NO	8,06 (7,8-8,32)	0,77	27,63 (23,67-31,59)	0,36
	SI	8,13 (7,81-8,45)		30,85 (25,83-35,87)	
GIMc	<0,9mm	8,07 (7,88-8,27)	0,71	28,71 (25,63-31,79)	0,72
	≥0,9mm	8,2 (7,59-8,81)		30,53 (21,03-40,03)	
PCR patológica	NO	7,98 (7,75-8,21)	0,49	30,19 (25,51-34,87)	0,6
	SÍ	8,1 (7,85-8,36)		28,3 (23,07-33,52)	
FR	-	8,17 (7,75-8,59)	0,79	27,05 (20,56-33,53)	0,48
	+	8,1 (7,88-8,32)		29,78 (26,35-33,2)	
HTA al diagnóstico	NO	8,06 (7,83-8,28)	0,64	28,92 (25,33-32,51)	0,99
	SÍ	8,24 (7,57-8,91)		28,91 (17,98-39,83)	
HTA durante seguimiento	NO	8,1 (7,91-8,3)	0,68	28,88 (25,88-31,88)	0,93
	SÍ	7,94 (7,19-8,68)		29,42 (16,94-41,93)	
HTA	NO	8,06 (7,85-8,28)	0,68	27,86 (24,51-31,21)	0,24
	SI	8,16 (7,78-8,53)		31,97 (26,06-37,89)	
DL al diagnóstico	NO	8,09 (7,91-8,28)	0,88	29,13 (26,25-32,02)	0,43
	SÍ	8,0 (6,81-9,19)		21,63 (3,23-40,04)	
DL durante seguimiento	NO	8,06 (7,68-8,45)	0,88	26,88 (21,06-32,7)	0,43
	SÍ	8,16 (7,27-9,04)		34,38 (20,45-48,32)	
DL	NO	8,12 (7,9-8,35)	0,61	28,72 (25,2-32,23)	0,85
	SÍ	8,0 (7,65-8,37)		29,38 (23,75-35,02)	
Eventos CV	NO	8,09 (7,9-8,28)	0,95	28,93 (26,03-31,83)	0,96
	SÍ	8,06 (7,08-9,03)		28,48 (10,09-46,87)	
SCORE	0	7,66 (7,22-8,1)	0,03	33,27 (26,19-40,35)	0,41
	1	8,25 (7,97-8,52)		26,63 (22,15-31,1)	
	2	9,36 (8,32-10,4)		24,74 (8,03-41,46)	
SCOREm	0	7,66 (7,22-8,1)	0,03	33,27 (26,19-40,35)	0,41
	1	8,25 (7,97-8,52)		26,63 (22,15-31,1)	
	2	9,36 (8,32-10,4)		24,74 (8,03-41,46)	
Tratamiento antiHTA	NO	7,87 (7,51-8,24)	0,17	28,63 (21,42-35,84)	0,92
	SÍ	8,73 (7,82-9,64)		29,95 (10,99-48,91)	
Estatinas	NO	8,0 (7,79-8,22)	0,16	26,88 (23,67-30,08)	0,02
	SÍ	8,4 (7,92-8,88)		37,09 (29,78-44,39)	
antiPCC	-	8,26 (7,82-8,69)	0,36	28,93 (22,1-35,77)	0,94
	+	8,02 (7,81-8,24)		29,2 (25,77-32,64)	
Manifestaciones extrarticulares	NO	8,05 (7,83-8,26)	0,46	28,47 (25,1-31,83)	0,62
	SÍ	8,21 (7,84-8,57)		30,12 (24,53-35,71)	

VOP: Velocidad de onda de pulso; Aix: Índice de aumento; GIMc: Grosor íntima media carotídeo; PCR: Proteína C reactiva; FR: Factor reumatoide; HTA: Hipertensión arterial; DL: Dislipemia; CV: Cardiovascular; SCORE: Systematic COronary Risk Evaluation; SCOREm: Systematic COronary Risk Evaluation modificado; AntiHTA: Antihipertensivo; AntiPCC: Anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado.

Tabla 25. Estudio de influencia que ejerce la VOP sobre variables clínicas de riesgo CV y de daño vascular con datos de toda la muestra.

Variable	Categoría	OR (IC 95%)	p
Placa de ateroma	Sí	1,45 (0,43-4,86)	0,55
GIMc	>0,9mm	0,57 (0,14-2,35)	0,44
HTA	Sí	0,62 (0,18-2,11)	0,44
DL	Sí	0,42 (0,12-1,47)	0,18
Eventos CV	Sí	0,37 (0,03-4,45)	0,43

GIM: Grosor íntima media; HTA: Hipertensión arterial; DL: Dislipemia; CV: Cardiovascular; OR: Odds ratio.

Tabla 26. Estudio de correlación entre variables clínicas y de riesgo CV con la VOP y el Aix en pacientes de género femenino.

Variable	Correlación con VOP	p	Correlación con Aix	p
GIMc	0,09	0,32	-0,15	0,09
Años evolución	0,07	0,42	-0,08	0,36
PCR	0,07	0,47	0,04	0,67
TASc	0,45	0,00	0,17	0,06
TADc	0,25	0,1	0,29	0,00
Gasto cardiaco	-0,119	0,18	0,42	0,00
Resist vasc perif	-0,07	0,46	0,61	0,00
SCORE	0,04	0,66	0,08	0,39
SCORE modif	0,04	0,66	0,08	0,39

VOP: Velocidad de onda de pulso; Aix: Índice de aumento; GIMc: Grosor íntima media carotídeo; PCR: Proteína C reactiva; TASc: Tensión arterial sistólica central; TADc: Tensión arterial diastólica central; Resist vasc perif: Resistencia vascular periférica; SCORE: Systematic COronary Risk Evaluation; SCOREm: Systematic COronary Risk Evaluation modificado.

Tabla 27. Correlación de la VOP y el Alx con las variables clínicas y de riesgo CV en pacientes de género masculino.

Variable	Correlación con VOP	p	Correlación con Alx	p
GIMc	0,22	0,18	-0,06	0,72
Años evolución	-0,14	0,4	-0,03	0,87
PCR	0,1	0,6	-0,27	0,15
TASc	0,68	0,00	0,44	0,01
TADc	0,35	0,03	0,1	0,57
Gasto cardiaco	0,32	0,05	-0,19	0,26
Resist vasc perif	0,006	0,97	0,1	0,57
SCORE	0,27	0,1	0,11	0,53
SCORE modif	0,4	0,01	0,01	0,96

VOP: Velocidad de onda de pulso; Alx: Índice de aumento; GIMc: Grosor íntima media carotídeo; PCR: Proteína C reactiva; TASc: Tensión arterial sistólica central; TADc: Tensión arterial diastólica central; Resist vasc perif: Resistencia vascular periférica; SCORE: Systematic COronary Risk Evaluation; SCOREm: Systematic COronary Risk Evaluation modificado.

Tabla 28. Medias de VOP y Aix en función de las variables clínicas y de riesgo CV en pacientes de género masculino.

Variable	Categoría	VOP media (IC 95%)	p	Aix media (IC 95%)	p
Placa ateroma	NO	9,58 (8,98-10,17)	0,34	21,49 (14,57-28,41)	0,98
	SI	9,22 (8,87-9,56)		21,39 (17,29-25,5)	
GIMc	<0,9mm	9,18 (8,88-9,49)	0,1	21,28 (17,54-25,02)	0,89
	≥0,9mm	9,7 (9,18-10,21)		21,78 (15,58-27,99)	
Duración enfermedad	<10 años	9,23 (8,84-9,62)	0,5	22,34 (17,72-26,97)	0,59
	>10 años	9,42 (9,03-9,81)		20,55 (16,04-25,06)	
PCR patológica	NO	9,33 (8,86-9,81)	0,85	25,67 (20,96-30,38)	0,07
	SÍ	9,4 (8,9-9,91)		19,15 (14,15-24,15)	
FR	-	9,55 (9,02-10,08)	0,32	22,72 (16,53-28,92)	0,63
	+	9,23 (8,9-9,55)		20,86 (16,99-24,73)	
HTA al diagnóstico	NO	9,25 (8,94-9,55)	0,3	21,33 (17,74-24,92)	0,92
	SÍ	9,67 (8,96-10,39)		21,83 (13,4-30,26)	
HTA durante seguimiento	NO	9,42 (9,08-9,76)	0,38	21,43 (17,5-25,36)	0,99
	SÍ	9,07 (8,43-9,7)		21,41 (13,76-29,05)	
HTA	NO	9,3 (8,92-9,69)	0,9	20,71 (16,27-25,15)	0,66
	SI	9,34 (8,93-9,75)		22,34 (17,44-27,04)	
DL al diagnóstico	NO		0,00		¿
	SÍ	9,32 (9,06-9,59)			
DL durante seguimiento	NO	8,95 (8,05-9,84)	0,38	14,33 (4,49-24,18)	0,13
	SÍ	9,77 (8,71-10,83)		30,38 (18,16-42,59)	
DL	NO	9,38 (8,98-9,79)	0,68	19,85 (15,23-24,48)	0,36
	SÍ	9,25 (8,83-9,68)		23,23 (18,2-28,25)	
Eventos CV	NO	9,28 (8,99-9,56)	0,42	19,7 (16,84-22,55)	0,001
	SÍ	9,68 (8,76-10,6)		38,26 (28,19-48,34)	
SCORE	0	9,37 (8,24-10,5)	0,06	18,25 (4,25-32,25)	0,82
	1	9,14 (8,85-9,44)		21,24 (17,5-24,97)	
	2	10,18 (9,41-10,95)		23,66 (14,13-33,18)	
SCOREm	0	9,19 (8,09-10,29)	0,03	18,48 (4,07-32,9)	0,94
	1	9,06 (8,76-9,36)		21,58 (17,59-25,56)	
	2	10,03 (9,24-10,64)		22,58 (14,59-30,57)	
	3	10,28 (0,01-11,56)		18,38 (1,75-35,02)	
Tratamiento antiHTA	NO	9,4 (8,41-10,4)	0,87	11,89 (1,2-22,58)	0,07
	SÍ	9,24 (8,25-10,24)		31,41 (20,24-42,57)	
Estatinas	NO	9,21 (8,76-9,65)	0,51	17,23 (12,51-21,94)	0,03
	SÍ	9,48 (8,94-10,01)		27,25 (21,34-33,17)	
antiPCC	-	9,47 (8,85-10,08)	0,73	22,43 (15,82-29,03)	0,96
	+	9,35 (9,0-9,69)		22,61 (18,89-26,32)	
Manifestaciones extrarticulares	NO	9,32 (9,02-9,63)	0,99	22,57 (19,02-26,07)	0,19
	SÍ	9,33 (8,75-9,9)		17,63 (11,12-24,13)	

VOP: Velocidad de onda de pulso; Aix: Índice de aumento; GIMc: Grosor íntima media carotídeo; PCR: Proteína C reactiva; FR: Factor reumatoide; HTA: Hipertensión arterial; DL: Dislipemia; CV: Cardiovascular; SCORE: Systematic COronary Risk Evaluation; SCOREm: Systematic COronary Risk Evaluation modificado; AntiHTA: Antihipertensivo; AntiPCC: Anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado.

Tabla 29. Estudio de influencia que ejerce la VOP sobre variables clínicas de riesgo CV y de daño vascular en pacientes de género femenino.

Variable	Categoría	OR (IC 95%)	p
Placa de ateroma	Sí	1,51 (0,34-6,73)	0,59
GIMc	>0,9mm	0,6 (0,07-5,25)	0,64
Duración enfermedad	>10años	0,59 (0,09-3,93)	0,59
PCR patológica	Sí	1,19 (0,13-11,24)	0,88
FR	+	1,15 (0,23-5,61)	0,87
HTA al diagnóstico	Sí	0,44 (0,04-5,38)	0,52
HTA al seguimiento	Sí	2,27 (0,19-27,77)	0,52
HTA	Sí	0,9 (0,19-4,25)	0,89
DL	Sí	0,54 (0,11-2,63)	0,45
Eventos CV	Sí	3,56 (0-4259,52)	0,73

GIMc: Grosor íntima media carotídeo; PCR: Proteína C reactiva; FR: Factor reumatoide; HTA: Hipertensión arterial; DL: Dislipemia; CV: Cardiovascular; OR: Odds ratio.

Tabla 30. Estudio de influencia que ejerce la VOP sobre variables de daño vascular en pacientes de género masculino.

Variable	Categoría	OR (IC 95%)	p
Placa de ateroma	Sí	3,04 (0,09-108,23)	0,54
GIMc	>0,9mm	1,43 (0,09-22,78)	0,8

OR: Odds ratio; GIMc: Grosor íntima media carotídeo.

Tabla 31. Estudio de influencia que ejerce la VOP sobre variables clínicas de riesgo CV y de daño vascular en pacientes en pacientes de ≥55 años.

Variable	Categoría	OR (IC 95%)	p
Placa de ateroma	Sí	1,44 (0,43-4,84)	0,55
GIMc	>0,9mm	0,57 (0,14-2,35)	0,44
Duración enfermedad	>10años	1,94 (0,5-7,53)	0,34
PCR patológica	Sí	1,22 (0,25-5,91)	0,8
FR	+	1,01 (0,3-3,35)	0,99
HTA al diagnóstico	Sí	0,51 (0,08-3,13)	0,47
HTA al seguimiento	Sí	1,98 (0,32-12,18)	0,46
HTA	Sí	0,62 (0,18-2,11)	0,44
DL	Sí	0,43 (0,12-1,47)	0,18
Eventos CV	Sí	0,37 (0,03-4,44)	0,43
Tratamiento antiHTA	Sí	0,17 (0,01-2,32)	0,19
Estatinas		0,61 (0,12-3,24)	0,56
antiPCC	+	0,87 (0,21-3,65)	0,85
Manifestaciones extraarticulares	Sí	1,68 (0,37-7,67)	0,5

OR: Odds ratio; GIMc: Grosor íntima media carotídeo; PCR: Proteína C reactiva; FR: Factor reumatoide; HTA: Hipertensión arterial; DL: Dislipemia; CV: Cardiovascular; AntiHTA: Antihipertensivo; AntiPCC: Anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado.

Tabla 32. Estudio de influencia que ejerce la VOP sobre variables clínicas de riesgo CV y de daño vascular en pacientes FR+.

Variable	Categoría	OR (IC 95%)	p
Placa de ateroma	Sí	0,9 (0,12-6,88)	0,92
GIMc	>0,9mm	1,62 (0,11-24,33)	0,73
Duración enfermedad	>10años	1,02 (0,16-6,37)	0,99
PCR patológica	Sí	7,91 (0,54-115,93)	0,13
HTA al diagnóstico	Sí	0,23 (0,01-4,29)	0,32
HTA al seguimiento	Sí	4,39 (0,23-82,44)	0,32
HTA	Sí	0,15 (0,02-1,24)	0,08
DL	Sí	0,32 (0,05-2,09)	0,24
Eventos CV	Sí	0,51 (0,01-18,19)	0,71
Tratamiento antiHTA	Sí	0,38 (0,0-34,56)	0,67
Estatinas	Sí	0,36 (0,01-14,12)	0,54
antiPCC	+	0,28 (0,01-14,12)	0,52
Manifestaciones extraarticulares	Sí	0,74 (0,07-7,54)	0,8

OR: Odds ratio; GIMc: Grosor íntima media carotídeo; PCR: Proteína C reactiva; FR: Factor reumatoide; HTA: Hipertensión arterial; DL: Dislipemia; CV: Cardiovascular; AntiHTA: Antihipertensivo; AntiPCC: Anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado.

Tabla 33. Estudio de influencia que ejerce la VOP sobre variables clínicas de riesgo CV y de daño vascular en pacientes FR-.

Variable	Categoría	OR (IC 95%)	p
Placa de ateroma	SÍ	1,93 (0,28-13,35)	0,51
GIMc	>0,9mm	0,17 (0,01-2,62)	0,2
Duración enfermedad	>10años	2,11 (0,12-36,88)	0,61
PCR patológica	SÍ	0,43 (0,02-11,7)	0,62
HTA al diagnóstico	SÍ	10,12 (0,27-382,2)	0,21
HTA al seguimiento	SÍ	0,1 (0,0-3,75)	0,21
HTA	SÍ	2,29 (0,31-17,1)	0,42
DL	SÍ	0,41 (0,05-3,21)	0,4
Eventos CV	SÍ	0,03 (0,0-2,09)	0,11
Tratamiento antiHTA	SÍ	0,12 (0,0-5,64)	0,28
Estatinas	SÍ	1,5 (0,14-15,47)	0,74
antiPCC	+	1,8 (0,18-18,01)	0,62
Manif extraarticular	SÍ	2,16 (0,16-29,86)	0,56

OR: Odds ratio; GIMc: Grosor íntima media carotídeo; PCR: Proteína C reactiva; FR: Factor reumatoide; HTA: Hipertensión arterial; DL: Dislipemia; CV: Cardiovascular; AntiHTA: Antihipertensivo; AntiPCC: Anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado.

Tabla 34. Estudio de influencia que ejerce la VOP sobre variables clínicas de riesgo CV y de daño vascular en antiPCC+.

Variable	Categoría	OR (IC 95%)	p
Placa de ateroma	Sí	1,47 (0,15-14,88)	0,74
GIMc	>0,9mm	0,76 (0,06-8,97)	0,83
Duración enfermedad	>10años	4,17 (0,45-38,6)	0,21
PCR patológica	Sí	3,79 (0,33-44,06)	0,29
FR	+	0,23 (0,02-3,18)	0,27
HTA al diagnóstico	Sí	0,1 (0,00-3,65)	0,21
HTA al seguimiento	Sí	10,21 (0,27-380,52)	0,21
HTA	Sí	0,16 (0,02-1,53)	0,11
DL	Sí	0,27 (0,03-2,38)	0,24
Eventos CV	Sí	0,97 (0,01-167,62)	0,99
Tratamiento antiHTA	Sí	0,44 (0,00-59,76)	0,75
Estatinas	Sí	1 (0,04-22,82)	0,99
Manif extraarticular	Sí	1,7 (0,2-14,57)	0,63

AntiPCC: Anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado; OR: Odds ratio; GIMc: Grosor íntima media carotídeo; PCR: Proteína C reactiva; FR: Factor reumatoide; HTA: Hipertensión arterial; DL: Dislipemia; CV: Cardiovascular; AntiHTA: Antihipertensivo;

Tabla 35. Estudio de influencia que ejerce la VOP sobre variables clínicas de riesgo CV y de daño vascular en pacientes antiPCC-.

Variable	Categoría	OR (IC 95%)	p
Placa de ateroma	Sí	¿	
GIMc	>0,9mm	¿	
Duración enfermedad	>10años	5,95 (0,11-327,71)	0,38
PCR patológica	Sí	0,21 (0,0-9,55)	0,43
HTA al diagnóstico	Sí	43,38 (0,23-8261,13)	0,16
HTA al seguimiento	Sí	0,02 (0,00-4,31)	0,16
HTA	Sí	0,66 (0,05-8,71)	0,75
DL	Sí	0,42 (0,04-4,42)	0,47
Eventos CV	Sí	0,28 (0,00-21,54)	0,57
Estatinas	Sí	0,74 (0,04-13,4)	0,84

AntiPCC: Anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado; OR: Odds ratio; GIMc: Grosor íntima media carotídeo; PCR: Proteína C reactiva; HTA: Hipertensión arterial; DL: Dislipemia; CV: Cardiovascular.

Tabla 36. Estudio de influencia que ejerce la VOP sobre variables clínicas de riesgo CV y de daño vascular en pacientes con duración de la enfermedad menor a 10 años.

Variable	Categoría	OR (IC 95%)	p
Placa de ateroma	Sí	2,51 (0,24-26,03)	0,44
GIMc	>0,9mm	6,96 (0,28-174,15)	0,24
PCR patológica	Sí	13,06 (0,04-4507,93)	0,39
HTA al diagnóstico	Sí	0,89 (0,03-27,59)	0,95
HTA al seguimiento	Sí	1,13 (0,04-34,66)	0,95
HTA	Sí	0,56 (0,05-5,86)	0,63
DL	Sí	0,4 (0,04-3,89)	0,43
Estatinas	Sí	4,32 (0,26-71,06)	0,31
antiPCC	+	0,79 (0,04-13,92)	0,87
Manif extraarticular	Sí	0,74 (0,07-7,99)	0,8

OR: Odds ratio; GIMc: Grosor íntima media carotídeo; PCR: Proteína C reactiva; HTA: Hipertensión arterial; DL: Dislipemia; AntiPCC: Anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado.

Tabla 37. Estudio de influencia que ejerce la VOP sobre variables clínicas de riesgo CV y de daño vascular en pacientes con duración de la enfermedad igual o superior a 10 años.

Variable	Categoría	OR (IC 95%)	p
Placa de ateroma	Sí	1,03 (0,18-6,05)	0,97
GIMc	>0,9mm	0,17 (0,02-1,61)	0,12
PCR patológica	Sí	0,97 (0,12-7,96)	0,98
FR	+	0,57 (0,11-3,01)	0,51
HTA al diagnóstico	Sí	0,87 (0,07-10,38)	0,91
HTA al seguimiento	Sí	1,16 (0,1-13,88)	0,91
HTA	Sí	0,55 (0,11-2,68)	0,46
DL al seguimiento	Sí	¿	0,99
DL	Sí	0,31 (0,05-1,89)	0,21
Eventos CV	Sí	0,35 (0,01-9,1)	0,53
Tratamiento antiHTA	Sí	0,05 (0,00-1,02)	0,051
Estatinas	Sí	0,08 (0,00-1,28)	0,07
antiPCC	+	1,26 (0,16-9,82)	0,82
Manif extraarticular	Sí	4,66 (0,41-52,97)	0,21

OR: Odds ratio; GIMc: Grosor íntima media carotídeo; PCR: Proteína C reactiva; FR: Factor reumatoide; HTA: Hipertensión arterial; DL: Dislipemia; CV: Cardiovascular; AntiHTA: Antihipertensivo; AntiPCC: Anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado; Manif extraarticular: Manifestaciones extraarticulares.

Tabla 38. Asociación entre Aix y variables clínicas de daño vascular y estratificación de riesgo CV mediante regresión lineal múltiple (ajustado por edad, género, talla, tensión arterial media).

Variable	Beta	DE	95% IC	p
Duración de enfermedad	-0.046	0.067	-0.179 - 0.087	0.5
NAT al diagnóstico	-0.107	0.126	-0.357 - 0.143	0.4
NAD al diagnóstico	-0.033	0.108	-0.246 - 0.180	0.8
PCR	-0.005	0.027	-0.058 - 0.049	0.9
VSG	0.000	0.062	-0.123 - 0.122	1.0
Erosiones antiPCC	-1.249	1.885	-4.967 - 2.469	0.5
FR	0.572	1.800	-2.980 - 4.124	0.8
AINE	2.580	1.588	-0.553 - 5.712	0.1
Tratamiento con prednisona	-0.725	1.533	-3.747 - 2.296	0.6
FAME	2.330	1.725	-1.071 - 5.731	0.2
Nº de FAME	1.542	5.461	-9.227 - 12.311	0.8
Tratamiento con biológicos	0.841	1.113	-1.354 - 3.035	0.5
Tabaquismo	0.663	1.618	-2.528 - 3.854	0.7
Alcohol	1.544	1.880	-2.162 - 5.250	0.4
Ejercicio físico	6.017	3.624	-1.146 - 13.180	0.1
TAS	-0.424	1.738	-3.854 - 3.005	0.8
TAD	0.239	0.086	0.069 - 0.408	0.006
Colesterol total	-0.477	0.172	-0.816 - -0.139	0.006
HDL	0.014	0.022	-0.030 - 0.057	0.5
Colesterol total / HDL	0.006	0.011	-0.016 - 0.029	0.6
Triglicéridos	-1.177	0.799	-2.573 - 0.399	0.1
HTA	0.019	0.018	-0.016 - 0.054	0.3
DL	1.667	1.680	-1.644 - 4.979	0.3
DM	-0.450	1.626	-3.656 - 2.755	0.8
IMC	1.364	2.531	-3.626 - 6.353	0.6
Tratamiento antiHTA	0.155	0.158	-0.157 - 0.468	0.3
Hipolipemiantes	-1.401	1.705	-4.764 - 1.962	0.4
SCORE	-0.851	1.659	-4.123 - 2.421	0.6
SCOREm	0.207	0.778	-1.327 - 1.742	0.8
Eventos CV	-0.148	0.606	-1.344 - 1.048	0.8
Presencia de placa de ateroma	-3.580	3.069	-9.631 - 2.471	0.2
Número de	-0.350	1.729	-3.758 - 3.059	0.8
	0.066	0.339	-0.603 - 0.734	0.8

placas

GIMc medio	-0.005	0.007	-0.020 - 0.009	0.5
-------------------	--------	-------	----------------	-----

Alx: Índice de aumento; DE: Desviación estándar; IC: Intervalo de confianza; NAT: Número de articulaciones tumefactas; NAD: Número de articulaciones dolorosas; PCR: Proteína C reactiva; VSG: Velocidad de sedimentación globular; antiPCC: Anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado; FR: Factor reumatoide; AINE: Antiinflamatorios no esteroideos; FAME: Fármaco modificador de la enfermedad; TAS: Tensión arterial sistólica; TAD: Tensión arterial diastólica; HDL: High density lipoprotein; HTA: Hipertensión arterial; DL: Dislipemia; DM: Diabetes Mellitus; IMC: Índice de masa corporal; antiHTA: Antihipertensivo; SCORE: Systematic COronary Risk Evaluation; SCOREm: Systematic COronary Risk Evaluation modificado; CV: Cardiovascular; GIMc: Grosor íntima media carotídeo.

FIGURAS

Figura 1. Progresión de la VOP en varones y mujeres. Se observa que no existen diferencias de comportamiento entre varones (rojo) y mujeres (azul), a medida que cumplen años.

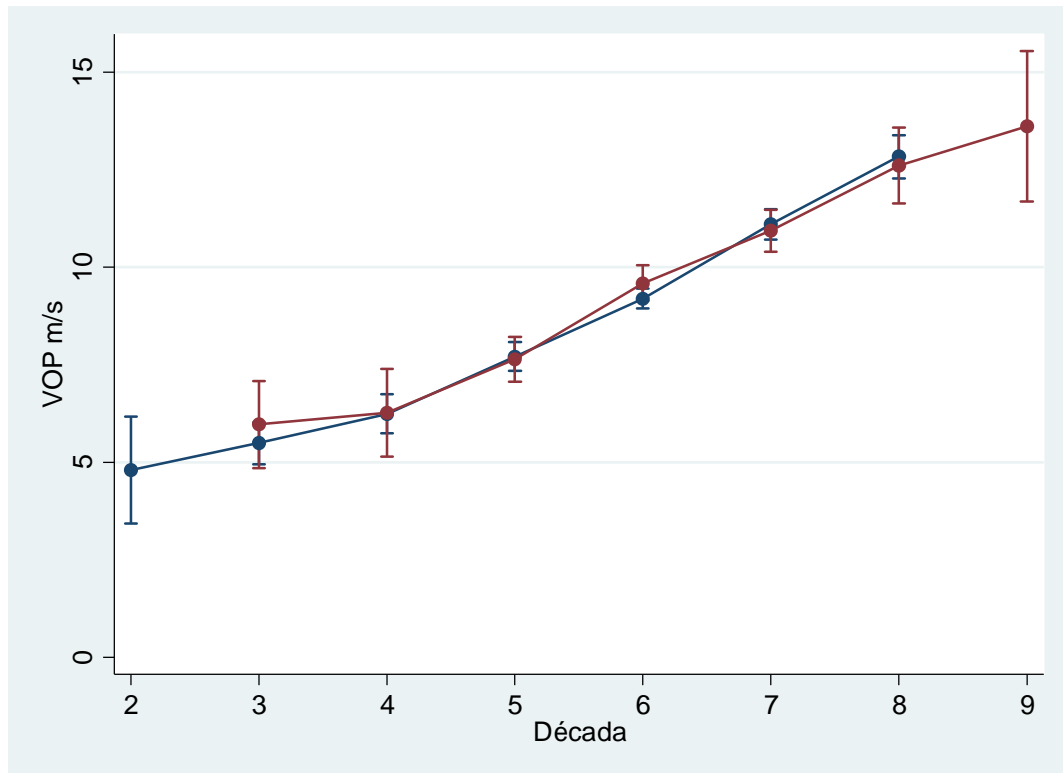
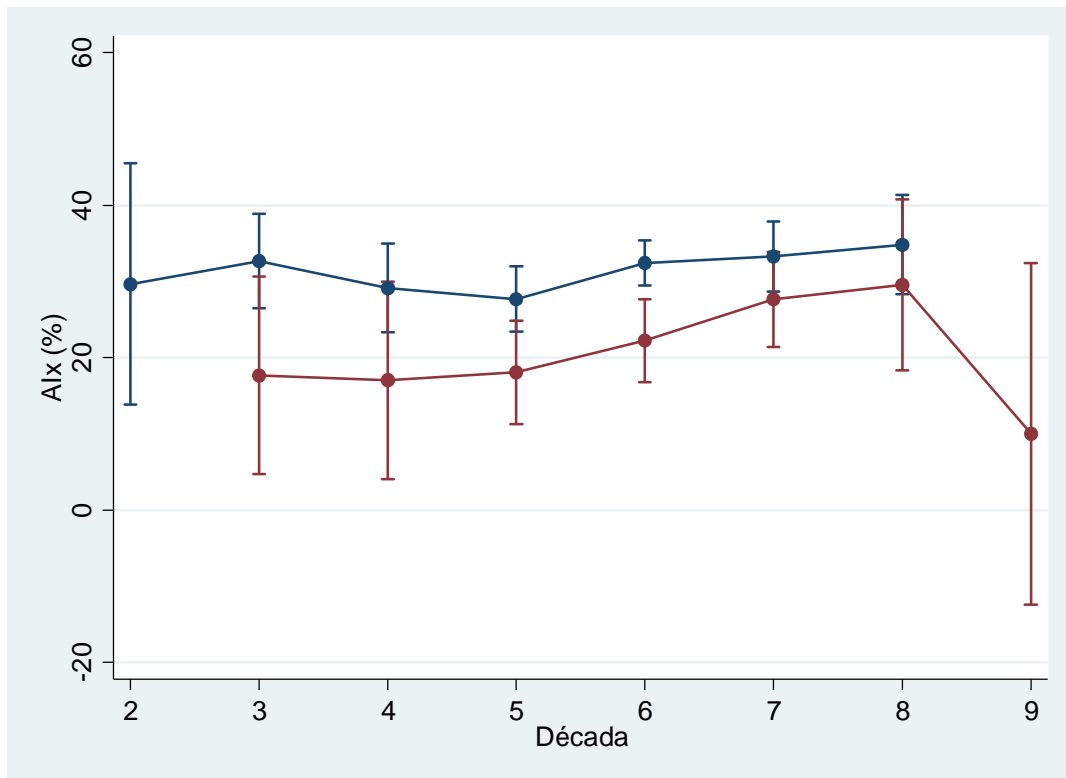


Figura 2. Progresión del Aix en varones y mujeres: El Aix es menor en los varones (rojo) en cualquier edad.



DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta predominantemente las articulaciones periféricas, aunque también puede estar presente la afectación extraarticular, incluyendo la enfermedad CV. Se conoce que la AR está asociada a un proceso de aterosclerosis precoz y una morbilidad y mortalidad temprana respecto a la población general. Las causas de mortalidad CV son multifactoriales, y se ha demostrado que no pueden explicarse por la presencia de factores de riesgo CV clásicos como la edad, el género, la dislipemia, la hipertensión arterial, el tabaquismo, o el sobrepeso.

En la última década han surgido muchas similitudes entre el papel que juega la inflamación en la fisiopatología de la aterosclerosis y los mecanismos inflamatorios bien conocidos en la patogénesis de la AR. Se ha demostrado que el desarrollo de aterosclerosis en pacientes con patología inflamatoria crónica es un proceso prematuro dentro del desarrollo de la enfermedad inflamatoria, y que se produce a edades más tempranas que en la población general (Cypriené et al. 2010; Mäki-Petäjä et al. 2006). Dentro de las alteraciones que se desarrollan a nivel vascular en el proceso evolutivo de la aterosclerosis, la rigidez arterial juega un papel patológico en el desarrollo de la misma (Stéphane Laurent, Boutouyrie, y Lacolley 2005) y puede participar en el desarrollo precoz de la enfermedad vascular en la AR.

La detección precoz de daño vascular subclínico en pacientes asintomáticos permite realizar una adecuada estratificación del riesgo CV y determinar qué pacientes tiene un riesgo CV alto. Este hecho puede influir en la toma de decisiones para iniciar un tratamiento preventivo de enfermedad CV. En los últimos años se han desarrollado técnicas no invasivas para facilitar el diagnóstico precoz de lesiones vasculares tanto estructurales como funcionales, entre las que se encuentra el análisis de la velocidad de onda de pulso y el cálculo del índice de aumento. Ambas variables han sido objeto de análisis en nuestra cohorte. Hemos llevado a cabo el estudio en una población de pacientes con diagnóstico de AR según los criterios EULAR/ACR 2010, sin enfermedad

CV conocida, para valorar el grado de daño vascular mediante el análisis de la onda de pulso, a partir del cual se han obtenido de forma automática la velocidad de onda de pulso (VOP) y el índice de aumento (Alx). Posteriormente se ha analizado la asociación de estos parámetros con variables demográficas, las propias de la enfermedad inflamatoria y con las variables de riesgo y daño cardiovascular.

En el estudio descriptivo de la muestra se observa que la distribución entre mujeres y varones (3:1) es similar a la de la población general española con artritis reumatoide (Carmona et al. 2002) y a nivel mundial (Solomon et al. 2015; Dougados et al. 2015). La media de edad es superior a los 60 años y el tiempo medio de evolución de enfermedad se sitúa por encima de los 10 años, datos coherentes si se tiene en cuenta que la mayoría de pacientes inician los primeros síntomas de la enfermedad entre los 35 y los 50 años. Al analizar la prevalencia de los factores de riesgo CV clásicos, se observa que el porcentaje de dislipémicos (46,39%) e hipertensos (37%) difiere respecto al de otras cohortes (Solomon et al. 2015; Dougados et al. 2015; del Rincón et al. 2005). Respecto a las cohortes americanas, señalar que la presentada por Solomon et al., en la que incluyeron pacientes con diabetes mellitus, el porcentaje de hipertensos y dislipémicos fue de 29 y 25 %, por lo que la población presentaba menos riesgo cardiovascular que la del presente estudio. Sin embargo, la cohorte de del Rincón et al. presentaba un perfil más proaterogénico ya que un 62,8% de pacientes estaban diagnosticados de hipertensión arterial, un 55,47% de dislipemia y un 19,8% de diabetes mellitus. Por último, en el estudio realizado por Dougados et al. en una cohorte europea, un 6% presentaban diabetes mellitus, un 30,6% eran hipertensos y un 19,6% estaban en tratamiento hipolipemiante. Entre las causas que expliquen la diferencia en la presencia de factores de riesgo CV clásicos, aparte de la etnia o la dieta en cada una de las diferentes poblaciones, el diagnóstico de dislipemia o hipertensión arterial se recogieron en función de diferentes parámetros: en nuestro estudio se consideraron hipertensos aquellos pacientes en tratamiento antihipertensivo o los que estaban diagnosticados de HTA según historia clínica. En la cohorte de del Rincón, sin embargo, se incluyeron también aquellos pacientes con tensión arterial en consulta mayor o igual a 140/90 mmHg. En el estudio de Solomon et al, el diagnóstico de hipertensión arterial se basó en reportes de pacientes y el diagnóstico de dislipemia

fue en base a si los pacientes estaban en tratamiento hipolipemiante, al igual en el trabajo de Dougados et al.

ESTUDIO DE LA ENFERMEDAD VASCULAR: VELOCIDAD DE ONDA DE PULSO

Se ha analizado la asociación de la VOP, como indicador de daño vascular en pacientes diagnosticados de artritis reumatoide, con características demográficas y clínicas propias de la enfermedad, independientemente del tratamiento que reciban para la patología inflamatoria, y con otros parámetros de daño macrovascular. La VOP es un parámetro vascular que evalúa las propiedades funcionales de las arterias y se considera el patrón oro para determinar la rigidez arterial y el daño vascular por su sencillez, precisión, reproducibilidad y fuerte predicción de resultados adversos desde el punto de vista cardiovascular (R. G. Asmar et al. 1997; R. Asmar et al. 1995; Lehmann et al. 1993). La determinación de la velocidad de onda de pulso es una medida directa de la rigidez arterial y refleja la velocidad a la que viaja la onda de pulso de un punto anatómico a otro: a mayor velocidad, mayor rigidez arterial. La importancia de la determinación de la velocidad de onda de pulso se puede ver reflejada en un metaanálisis (Vlachopoulos, Aznaouridis, y Stefanadis 2010) que evaluó el comportamiento velocidad de onda de pulso en un total de 15877 sujetos seguidos durante una media de 7.7 años. La conclusión a la que llegó el estudio fue que la rigidez vascular expresada por la velocidad de onda de pulso es un fuerte predictor de futuros eventos cardiovasculares y de mortalidad en general; concretamente, se determinó que el riesgo relativo de padecer un evento cardiovascular, de mortalidad cardiovascular o de cualquier tipo es mayor en aquellos pacientes que presentaban una velocidad de onda de pulso elevada respecto los que no. Además, el incremento de riesgo de padecer un evento cardiovascular con un aumento de velocidad de onda de pulso de 1m/s fue del 14%, mientras que el incremento de riesgo de mortalidad por una causa cardiovascular o de cualquier otro tipo fue del 15%.

En nuestro estudio la velocidad de onda de pulso se ha determinado mediante la oscilometría braquial, con la que se calcula de forma indirecta y no invasiva esta medida usando un algoritmo matemático a partir del registro, medición y análisis de las ondas oscilométricas braquiales con un manguito de presión. Se trata de una técnica validada respecto a la tonometría por aplanamiento (considerada el patrón oro para determinar este parámetro) (Hametner et al. 2013; Weiss et al. 2012; Franssen y Imholz 2010). En nuestra serie, la velocidad de onda de pulso media se sitúa en 8,74 m/s en una población con una media de edad mayor a 60 años, valor más elevado que el normal esperado en un adulto de edad media en la arteria braquial, que está alrededor de 7m/s según Cavalcante et al. (Cavalcante et al. 2011). Se han publicado los valores medios de VOP estratificados por grupos de edad en población general (Reference Values for Arterial Stiffness' Collaboration 2010), pero consideramos que los datos no son comparables con los valores de nuestra muestra ya que se trata de dos poblaciones distintas y con un riesgo CV basal diferente.

Media de VOP de acuerdo a grupos de edad en nuestra cohorte de pacientes con artritis reumatoide.

Edad	Media (m/s)	Desviación estándar
20-29	4.8	0.14
30-39	5.6	0.45
40-49	6.2	0.52
50-59	7.7	0.72
60-69	9.3	1.20
70-79	11.6	1.29

RELACIÓN ENTRE LA VELOCIDAD DE ONDA DE PULSO Y EL ÍNDICE DE AUMENTO CON MARCADORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Velocidad de Onda de Pulso

Al analizar la correlación de la velocidad de onda de pulso con los datos de toda la muestra, ajustado por edad, género y factores de riesgo cardiovascular, se observa falta de asociación con el FR y el antiPCC, resultado similar al hallado en otros estudios de las mismas características que el actual (Li et al. 2013; Kim et al. 2012; Galarraga et al. 2009), por lo que las alteraciones inmunológicas no parecen ser determinantes del incremento de rigidez arterial. Aunque sería de esperar una asociación entre la PCR como marcador de inflamación con las alteraciones arteriales, no se observa relación entre ésta con la velocidad de onda de pulso; aún así, las evidencias científicas más actuales muestran resultados contradictorios. En un estudio longitudinal en pacientes con AR seguidos durante 15 años (Provan et al. 2011) los niveles de PCR basal se asocian con el incremento de la VOP y el Alx; sin embargo, en dos estudios transversales realizados en cohortes asiáticas con pacientes diagnosticados de AR la PCR, determinada a partir de una muestra sanguínea puntual, no mostró asociación con la VOP (Li et al. 2013; Kim et al. 2012). Esta proteína, que es un biomarcador presente en la circulación sanguínea, puede fallar en la predicción adecuada del riesgo de eventos cardiovasculares debido a que sus fluctuaciones en el tiempo representan muchas “instantáneas” transitorias y parciales, en lugar de una imagen fiable de una situación compleja como son los cambios ateroscleróticos a nivel vascular (Bruno et al. 2014; Kim et al. 2012). Por lo tanto, no se puede establecer la PCR como la causa de la aterosclerosis acelerada en AR a partir de las mediciones puntuales en plasma.

El análisis de correlación entre la velocidad de onda de pulso y los parámetros hemodinámicos como la tensión arterial central o periférica, demuestra una asociación significativa con la tensión arterial sistólica central. Se observa que la velocidad de onda de pulso aumenta de forma proporcional al aumento de TAS central, dato que es concordante con los resultados de estudios realizados en

población sana en los que se demuestra que un incremento de rigidez arterial puede anteceder y contribuir al desarrollo de hipertensión (Mitchell 2014; Cavalcante et al. 2011; Najjar et al. 2008). Sin embargo, para poder establecer una relación de causalidad entre ambos parámetros en nuestra población, sería necesario realizar un estudio longitudinal.

Tras un análisis de regresión lineal ajustado a las variables edad, género, talla y tensión arterial media, las asociaciones que se observan son diferentes: El hábito tabáquico, aunque pueda resultar sorprendente y a diferencia de los resultados de dos estudios recientes (Yu-Jie et al. 2013; Doonan et al. 2010), no mostró relación alguna con la VOP. De la misma manera, el índice de masa corporal tampoco mostró asociación, pero en este caso sí hay publicados estudios realizados en población sana en los que el índice de masa corporal no se relaciona con la VOP (Wohlfahrt et al. 2014), o donde no se observa diferencias de VOP entre pacientes obesos con los que no lo son (Desamericq et al. 2015). Probablemente otros parámetros no recogidos en el presente estudio como el cociente perímetro de cintura/cadera, sean mejores indicadores de daño vascular. Por último, tampoco se halló asociación entre el tratamiento antihipertensivo e hipolipemiante con la VOP, a pesar que en ensayos clínicos realizados en pacientes hipertensos y dislipémicos se ha observado que la terapéutica antihipertensiva con antagonistas de los receptores de acetilcolina II o con atorvastatina es capaz de reducir los valores de TAS central y VOP (Radchenko et al. 2013; Kanaki et al. 2013). Para comprobar este efecto en nuestra serie, sería necesario realizar un análisis longitudinal, no incluido entre los objetivos de este trabajo, para determinar el efecto que produce un tratamiento anti hipertensivo o hipolipemiante sobre la rigidez arterial.

Entre los parámetros de enfermedad inflamatoria, la VOP se relaciona de forma inversa con el FR y la duración de la enfermedad, que representa un marcador de cronicidad. Este resultado sugiere que la probabilidad de presentar daño vascular es mayor en pacientes con menor tiempo de evolución de enfermedad, contrario a lo esperable ya que se conoce que la VOP está determinada por la edad en población general y asumir este resultado implicaría que los pacientes con AR más evolucionada y en general con edad más avanzada, presentan un perfil vascular funcional mejor

respecto a pacientes diagnosticados de artritis reumatoide de inicio. Entre los parámetros analíticos, no se observa asociación de la VOP con la VSG ni PCR, a pesar de que la PCR se considere un factor relacionado con la aterosclerosis. Como ya se ha comentado previamente, se ha demostrado que la determinación intermitente de PCR sanguínea no parece reflejar la compleja evolución del proceso aterosclerótico (Bruno et al. 2014; Kim et al. 2012), por lo que se debería investigar otra manera de analizar la PCR más representativa para poder demostrar el efecto nocivo vascular de dicha proteína.

Mediante el análisis de regresión lineal se puede comprobar que la VOP se incrementa con la TAS y disminuye con el incremento de TAD. Si recordamos la dinámica evolutiva de estos dos parámetros de tensión arterial, se sabe que a medida que la población general envejece, la TAS aumenta mientras que la TAD disminuye. Además, la VOP es un parámetro que se comporta como la TAS porque también se incrementa con la edad. Por lo tanto, podemos comprobar con estos resultados que la evolución de la VOP en pacientes con artritis reumatoide es similar a la de la población general, aunque con valores más elevados como se ha mencionado previamente.

Índice de Aumento

De la misma manera que se ha analizado la VOP, se ha procedido al análisis de la validez del índice de aumento (Alx) para el estudio del riesgo cardiovascular en los pacientes con AR. El Alx es un parámetro calculado a partir del análisis de la onda de pulso y se utiliza como marcador surrogado de rigidez arterial. Este índice es dependiente de la magnitud de la onda de pulso centrífuga, la localización y tiempo de reflexión de la misma, y también de la velocidad de las ondas reflejadas. Por lo tanto, es una medida indirecta de rigidez arterial (Mäki-Petäjä et al. 2006; Stephane Laurent et al. 2006; Dulai et al. 2012) que refleja el porcentaje de la presión central de pulso que se atribuye a la onda de pulso reflejada y, por lo tanto, del el grado en el que la presión central se aumenta debido a la onda centrípeta (Ian B. Wilkinson et al. 2002; Nürnberger et al. 2002). La relación del Alx con la rigidez arterial es compleja, como se demuestra en la literatura (Westerhof y Westerhof 2013; Chirinos et al. 2011): Para valores bajos de rigidez, el Alx es sensible a cambios en rigidez; sin embargo, esta

relación se pierde cuando los valores de rigidez se sitúan en rangos de valor más altos, alrededor de los 50 años (Westerhof y Westerhof 2013), por lo que el Alx no es tan sensible como la VOP en sujetos mayores de esta edad. Además de esta limitación, el Alx depende de la frecuencia cardiaca (Westerhof y Westerhof 2013; I. B. Wilkinson et al. 2000).

El Alx es un indicador indirecto de rigidez arterial, que a su vez se comporta como un predictor independiente de morbilidad y mortalidad en enfermedades cardiovasculares (Song et al. 2009). En estudios realizados en población sana se asocia el Alx con factores de riesgo cardiovascular (Patvardhan et al. 2011), mayor riesgo de HTA (Liao y Solomon 2013; Kaess et al. 2012), y con la predicción de eventos CV (Westerhof y Westerhof 2013).

En la mayoría de estudios que evalúan este parámetro, las mediciones de la onda de pulso a partir de la cual se analiza el Alx se realizan en la arteria radial mediante tonometría. A diferencia de éstos, en nuestro estudio se ha utilizado el método validado de oscilometría braquial para el análisis de la onda de pulso, como ya se ha comentado anteriormente, a partir del cual se determinan los valores de Alx corregido por frecuencia cardiaca a 75 latidos por minuto (Aix@75).

Los primeros resultados obtenidos al analizar el conjunto de toda la muestra no muestran una asociación con ninguno de los parámetros estudiados. A pesar que la inflamación crónica es común en la patología aterosclerótica, y que la afectación extraarticular es más común en pacientes con enfermedad inflamatoria no controlada de forma crónica y considerada como marcador de severidad de la enfermedad, cabe destacar la falta de asociación del Alx como marcador de rigidez arterial con la presencia de síntomas extraarticulares, al igual que se halló en el estudio de Crilly MA (Crilly et al. 2009), en el que no se pudo demostrar asociación entre parámetros de aterosclerosis con la afectación extraarticular. Destacar también la falta de asociación con la PCR como marcador de inflamación, ni con los años de evolución de la enfermedad. Este resultado no es esperable ya que al estar ampliamente aceptado que en la artritis reumatoide la inflamación se relaciona con la enfermedad cardiovascular, y se asume que ésta contribuye al incremento de enfermedad cardiovascular mediante su impacto sobre el sistema vascular (Sandoo et al. 2011; Gonzalez-Gay, Gonzalez-Juanatey, y Martin 2005), no se haya podido demostrar la

relación entre un marcador indirecto de daño vascular como es el Aix y la duración de la enfermedad inflamatoria, tal vez por el comportamiento no lineal que muestra el Aix con la edad. Además, este dato puede estar determinado el carácter transversal del estudio, ya que en un estudio longitudinal sí que se observó la asociación entre PCR y valores más elevados de Aix y velocidad de onda de pulso en pacientes diagnosticados de artritis reumatoide (Provan et al. 2011).

ASOCIACIÓN ENTRE VELOCIDAD DE LA ONDA DE PULSO E ÍNDICE DE AUMENTO CON MARCADORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR: ANÁLISIS ESTRATIFICADO

Velocidad de Onda de Pulso

En nuestro estudio la VOP muestra un comportamiento similar entre hombres y mujeres, se mantiene la asociación constante con la tensión arterial central observada al realizar el análisis con toda la población; sin embargo, en las mujeres se observa una asociación significativa de la VOP con el desarrollo de HTA durante el seguimiento de la AR, y la presencia de placas de ateroma que no se da en varones. Este hallazgo indica que en mujeres con una VOP elevada probablemente desarrollen HTA a lo largo de la evolución de la enfermedad inflamatoria y presenten aterosclerosis en la ecografía carotídea. A pesar que por la media de edad de la población el riesgo CV entre ambos géneros es equiparable, deben existir otros factores relacionados con el género que puedan explicar esta diferencia y no hemos identificado en nuestro estudio. Sin embargo, en estudios previos llevados a cabo en otras cohortes de pacientes con artritis reumatoide (Kerola et al. 2013; Lindhardsen et al. 2011; Holmqvist et al. 2010; Solomon et al. 2006; Turesson, Jarenros, y Jacobsson 2004), la carga de riesgo cardiovascular no difiere entre los dos sexos.

En estudios epidemiológicos se indica que el incremento de rigidez arterial y la incidencia de otros factores relacionados con el riesgo cardiovascular, como es la

hipertensión y la presentación de eventos cardiovasculares, es mayor en gente de edad avanzada que en jóvenes (Sun 2015; Jain et al. 2014; Cavalcante et al. 2011). De acuerdo con esta afirmación, en nuestro estudio se observa que los pacientes mayores de 55 años presentan una VOP media mayor que los más jóvenes. Sin embargo, es en este último grupo donde se observa la asociación entre VOP y los parámetros GIMc y presencia de eventos, a diferencia del grupo de los más mayores. Este fenómeno se debe probablemente a que los efectos de la enfermedad inflamatoria crónica son más importantes sobre el lecho vascular a edades más jóvenes que a edades más tardías donde cobran más fuerza otras variables como la edad y los factores de riesgo cardiovascular clásicos, como ya se describió en otra cohorte de pacientes con artritis reumatoide en la que se valoró la asociación entre cambios patológicos arteriales diagnosticados mediante ecografía carotídea con datos demográficos, de riesgo CV y parámetros inflamatorios, en una población americana (del Rincón et al. 2005).

El análisis de la VOP estratificado por FR y antiPCC no demuestra asociación con ningún factor de riesgo ni de daño cardiovascular salvo la TA sistólica central, por lo que podemos afirmar que la VOP se comporta de manera similar en pacientes considerados seropositivos respecto los que no lo son. Estos mismos resultados son consistentes con los observados en estudios similares realizados en dos poblaciones asiáticas diferentes, a pesar de las diferencias raciales y de diseño de estudio (Li et al. 2013; Kim et al. 2012).

La duración de la enfermedad, definida como el tiempo transcurrido desde el diagnóstico de AR por un reumatólogo hasta el momento del análisis de los datos recogidos, puede ser determinante en la aparición de la patología vascular por el incremento de la carga inflamatoria que representa. Se ha realizado un análisis estratificado de los datos de la muestra por duración de enfermedad con un punto de corte de 10 años, en el que no se observan diferencias de comportamiento en la velocidad de la onda de pulso, salvo para el SCOREm estratificado en aquellos pacientes con menos de 10 años de evolución. Es decir, el cálculo del SCOREm en pacientes con una duración menor de la enfermedad, a pesar que se conoce que es un parámetro que infraestima el riesgo cardiovascular, indica mayor rigidez arterial en

pacientes con riesgo cardiovascular moderado o elevado. Cabe destacar también que el tiempo de evolución de enfermedad no determinó diferencias de comportamiento de la velocidad de la onda de pulso entre los pacientes que presentaban afectación estructural vascular como los que no. En relación a la falta de asociación de la VOP con el parámetro inflamatorio PCR, como ya se observa en estudios previos en pacientes con patología inflamatoria (Li et al. 2013; Kim et al. 2012; Zanolini et al. 2014), indica que la carga inflamatoria valorada por PCR no es determinante de rigidez arterial y no se observan diferencias en función de la duración de la enfermedad. La hipótesis que puede explicar este fenómeno es que gran parte de los pacientes mantienen unos valores de PCR dentro de la normalidad a lo largo de la evolución de la enfermedad atribuible al efecto modulador de los tratamientos empleados para la enfermedad inflamatoria, que además, serían capaces de disminuir el impacto negativo de la enfermedad sobre el territorio vascular.

Índice de Aumento

Entre los factores de riesgo cardiovascular conocidos en población general se encuentra el género, principalmente las diferencias se establecen en mujeres premenopáusicas, con menor riesgo CV por el efecto protector hormonal, respecto a los varones de su misma edad. Sin embargo, en grandes estudios poblacionales se observa que el riesgo tiende a igualarse entre ambos géneros a partir de los 50-55 años, cuando las mujeres alcanzan la menopausia (Rossouw 2002). En estudios realizados en pacientes con AR tampoco se observa diferencias de riesgo en función del género, por la misma razón que no se halla en población sana. En nuestro estudio hemos podido valorar que el género no es un factor determinante del Alx como índice de rigidez arterial, a excepción de la inmunología: Se observa que las pacientes con factor reumatoide positivo registran, de media, un índice de aumento mayor que las seronegativas, resultado que se podría interpretar como que las mujeres FR positivo tienen una tendencia a presentar mayor rigidez arterial. Cabe recordar que el Alx es una medida indirecta de rigidez arterial, menos robusta que la VOP; por esta razón, este resultado carece de valor ya que se ha observado que la VOP presenta un comportamiento similar en mujeres seropositivas como las que no. Tampoco se

hallaron diferencias entre géneros al estratificar por la presencia de daño vascular diagnosticado por ecografía carotídea. En la misma línea de estos resultados, es importante destacar que en una cohorte norteamericana de mujeres postmenopáusicas diagnosticadas de AR tampoco se observó una asociación significativa entre la inmunología (FR y antiPCC) con eventos o mortalidad de origen cardiovascular como medida de desenlace final (Mackey RH et al, 2015). En general, la falta de diferencias entre géneros se puede atribuir a la edad avanzada de la población de la muestra (media de edad mayor a 63 años) y la equiparación de riesgo cardiovascular para ambos grupos, como sucede en la mayoría de estudios.

La edad es el factor de riesgo clásico que más influye en el proceso degenerativo del sistema cardiovascular en pacientes con AR. Además, su efecto está documentado en la enfermedad vascular periférica y central, tanto en estudios poblacionales (Manzano et al. 2006) como en la artritis reumatoide (Avalos et al. 2007; Pieringer et al. 2012; Scarno 2014; del Rincón et al. 2005). En nuestra serie, los pacientes menores de 55 años que presentan valores patológicos de PCR, un menor tiempo de evolución de la enfermedad y la positividad para el factor reumatoide se asocian a un índice de aumento mayor. Por lo tanto, en pacientes más jóvenes los parámetros PCR y FR se comportan como determinantes de rigidez arterial expresada en forma de Aix. Esta relación se pierde cuando la edad es mayor a 55 años. La razón que puede explicar este fenómeno radica en que el Aix se eleva de forma progresiva a edades jóvenes (comprendidas entre los 40-50 años) y se estabiliza o disminuye a edades más avanzadas (Pieringer et al. 2012; McEniery et al. 2005), hecho que puede coincidir con el inicio de la enfermedad inflamatoria en gran parte de los pacientes que en nuestra muestra mayormente son seropositivos y presentan PCR más elevada al inicio de la enfermedad, previo al inicio de un tratamiento específico.

Por otro lado, cabe destacar la falta de asociación entre Aix con los parámetros de daño vascular GIMc y presencia de placas de ateroma al estratificar por edad. Las alteraciones vasculares estructurales están asociadas a la edad, y a edades relativamente avanzadas (alrededor de los 50-55 años) es cuando los valores de Aix tienden a estabilizarse o negativizarse, por lo que se pierde la asociación con las

alteraciones vasculares que van apareciendo (placas de ateroma) o aumentando (como es el caso del GIMc) con la edad.

Es importante recordar que tanto el factor reumatoide como los anticuerpos dirigidos contra el péptido cíclico citrulinado son considerados marcadores inmunológicos muy específicos de la artritis reumatoide (Avouac, Gossec, y Dougados 2006). En el presente estudio se ha analizado las diferencias de comportamiento del Alx respecto a variables clínicas y de riesgo cardiovascular entre pacientes seropositivos respecto a los seronegativos ya que son pocas las evidencias que hablen sobre esta asociación. Tras una exhaustiva revisión de la literatura, únicamente un estudio llevado a cabo por el equipo de Galarraga et al (Galarraga et al. 2009) refleja la falta de asociación entre el FR con Alx. En nuestro estudio, la mayoría de pacientes, excepto los antiPCC- (que representan a una minoría de la muestra), muestran una asociación entre el Alx con los parámetros de tensión arterial central, ya que el cálculo de Alx se deriva de estas mediciones. De forma aislada, al estudiar la relación del Alx con los parámetros inflamatorios se observa que los pacientes FR-, valores más elevados se asocian con la PCR, pero los diagnosticados de enfermedad extraarticular presentan cifras de Alx menores. A priori, estos resultados parecen ser contradictorios ya que aquellos pacientes con factor reumatoide positivo, peor control de la enfermedad y PCR más elevada, presentan con mayor probabilidad afectación extraarticular; por lo tanto, sería esperable una asociación entre el Alx con la afectación extraarticular y con la PCR en el mismo sentido. Sería necesario realizar un estudio con una población más numerosa de pacientes FR- y que presenten afectación extraarticular para poder determinar la asociación con mayor exactitud.

Por último, cabe destacar que las alteraciones inmunológicas en pacientes con artritis reumatoide no son determinantes para el comportamiento del Alx en relación a la mayoría de los parámetros de riesgo cardiovascular: SCOREm, daño estructural macrovascular como el GIMc o la presencia de placas de ateroma. Este último hallazgo apoya la hipótesis de que el proceso de aterosclerosis es independiente de la rigidez arterial, a pesar que puedan coexistir o influenciarse mutuamente.

Se ha demostrado que la duración de la enfermedad inflamatoria crónica es un factor fuertemente relacionado con la presencia de enfermedad vascular subclínica, independientemente del número de factores de riesgo cardiovascular que presentaran los pacientes. Sin embargo, no se ha podido demostrar la asociación entre Alx y tiempo de evolución de la enfermedad tal como indica el estudio de Galarraga et al. en una serie de pacientes con artritis reumatoide (Galarraga et al. 2009). En nuestra cohorte se ha procedido a estratificarla dos grupos según un punto de corte de 10 años de duración de enfermedad y analizar las posibles diferencias de comportamiento de Alx entre ambos grupos. El resultado muestra que se mantiene la asociación entre Alx y los parámetros de tensión arterial central, sin diferencias entre grupos de pacientes, ya que el Alx se calcula a partir de estos parámetros, como se ha expuesto previamente. De forma aislada y sin una clara explicación para este fenómeno, en pacientes con tiempo de evolución de enfermedad mayor a 10 años el Alx muestra una relación inversa con la presencia de la afectación extraarticular. Por último, se observa una asociación con el SCORE modificado, por lo que pacientes diagnosticados de artritis reumatoide con Alx elevado con alta probabilidad presenten un riesgo cardiovascular más elevado según el SCORE modificado.

Aunque sería esperable, no observamos diferencia de comportamiento del Alx entre grupos en relación a los parámetros de daño vascular GIMc ni placa de ateroma. Además de considerar la rigidez arterial como un proceso independiente de la aterosclerosis, un razonamiento para este hallazgo sea debido a la elevada media de edad de la muestra, por lo que sería necesario llevar a cabo este mismo análisis en pacientes de menor edad para valorar el efecto discriminatorio del tiempo de evolución de la enfermedad.

INFLUENCIA DE LA VELOCIDAD DE LA ONDA DE PULSO Y EL ÍNDICE DE AUMENTO SOBRE PARÁMETROS DE RIESGO CARDIOVASCULAR: GROSOR DE ÍNTIMA MEDIA CAROTÍDEO, PRESENCIA DE PLACA DE ATEROMA, SCORE MODIFICADO.

Velocidad de Onda de Pulso

Al analizar la asociación de la VOP con parámetros de estratificación CV, los pacientes con SCOREm elevado presentan cifras mayores de VOP. Este resultado es similar al de dos estudios recientemente publicados (Song et al. 2009; Kovaite et al. 2007) en los que se observa asociación entre SCORE y los parámetros de rigidez arterial. A pesar que el SCOREm no representa una buena herramienta para clasificar el riesgo cardiovascular en pacientes con AR (Gómez-Vaquero et al. 2012) porque infraestima el riesgo, con este resultado se puede inferir que la VOP está asociada a los factores de riesgo cardiovascular a partir de los que se calcula el SCORE, y entre ellos la edad. Sin embargo, como se comentará más adelante, en un análisis posterior de nuestro estudio no se demostró asociación entre VOP con DL o HTA. Por último, señalar la falta de asociación de la VOP con los eventos cardiovasculares, a diferencia de varios estudios poblacionales en los que se ha realizado un análisis estadístico ajustado por las mismas variables, en el que sí se observa esta asociación (Fortier et al. 2015; van Sloten et al. 2014).

Según el perfil demográfico de la población estudiada, con una media de tiempo de evolución de enfermedad por encima de los 10 años y una media de edad mayor a 55 años, es predecible la coexistencia de cambios estructurales y hemodinámicos en el lecho vascular secundarios a la edad y la enfermedad inflamatoria. Sin embargo, no se observa una asociación entre la VOP con la presencia de placa de ateroma, el GIMc o los factores de RCV clásicos hipertensión y dislipemia. Las razones que expliquen este fenómeno pueden radicar en que se trata de un grupo de pacientes con un buen control clínico de la enfermedad inflamatoria y un control más estricto de los factores de riesgo cardiovascular clásicos (ya tratables) debido al seguimiento clínico más

frecuente, hecho que puede estar minimizando el impacto de la enfermedad inflamatoria y los factores de riesgo cardiovascular a nivel vascular. Además, hay que tener en cuenta que la velocidad de progresión de cada tipo de afectación vascular subclínica varía y no se presentan de forma simultánea, razón por la cual en función de las características demográficas de cada paciente podremos encontrarnos con diferentes escenarios de daño vascular.

Al analizar mediante regresión lineal ajustado por edad, género, altura y tensión arterial, se observa que la velocidad de onda de pulso no se asocia con el SCOREm, pero sí los eventos cardiovasculares. Se conoce que el SCOREm es un herramienta que infraestima el riesgo cardiovascular en pacientes con AR (Gómez-Vaquero et al. 2012), como ya se ha comentado anteriormente. Por lo tanto, la medición de rigidez arterial mediante VOP probablemente se comporte como predictor de eventos en la AR aunque sería necesario realizar un estudio longitudinal para llegar a esta conclusión. En el análisis que se hizo para determinar la asociación entre la VOP con los parámetros de daño vascular, se observa una relación significativa con los marcadores GIMc medio y la presencia de placas de ateroma. La rigidez arterial es un proceso con una fisiopatología diferente a la que se da en el incremento del grosor íntima-media o la formación de la placa de ateroma (Sun 2015), aunque ambos fenómenos puedan coexistir (Kerola et al. 2013; Lindhardsen et al. 2011; Holmqvist et al. 2010; Solomon et al. 2006; Turesson, Jarenros, y Jacobsson 2004), por lo que no es infrecuente que al evaluar a los pacientes diagnosticamos ambas patologías a la vez; es decir, presencia de GIMc patológico y/o presencia de placa de ateroma junto a rigidez arterial aumentada.

Las evidencias que se tienen de estudios realizados en pacientes con conectivopatías en general (AR, artritis psoriásica, esclerodermia y polimiositis) (Soltész et al. 2009) encuentran una asociación positiva entre VOP y GIMc. Al contrario, los resultados obtenidos en nuestro estudio al ajustar por parámetros edad, género y factores de riesgo cardiovascular clásicos, realizado con una población más homogénea en la que sólo se han obtenido datos de pacientes diagnosticados de artritis reumatoide, no se ha hallado dicha asociación y tampoco se han encontrado diferencias de los valores de VOP entre pacientes que presentaron signos de daño

vascular (GIMc patológico/placa de ateroma) con los que no. De la misma manera, al analizar la asociación de la VOP con variables de daño vascular ajustada por factores potenciales de confusión como la edad, género, talla, tensión arterial media y frecuencia cardíaca, sí que se observa que los pacientes con placas de ateroma presentan mayor rigidez arterial estimada mediante la VOP. Se debe considerar que el parámetro VOP refleja una alteración vascular funcional del árbol arterial, diferente a las alteraciones morfológicas que muestran el GIMc y la ateromatosis. Cada uno de estos fenómenos reflejan diferentes mecanismos y fases del proceso aterosclerótico y no se deben intercambiar, aunque pueden coexistir en el desarrollo de la aterosclerosis.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

1. Estudio transversal, por lo que no se puede establecer una causalidad o explicar en qué dirección van los acontecimientos. Es posible que la relación sea bidireccional y no se trate de una sucesión de cambios vasculares funcionales y morfológicos. Son necesarios estudios longitudinales para establecer una relación temporal entre las variables vasculares estudiadas para comprender la asociación entre los dos métodos.
2. Estudio realizado sin un grupo control de personas sanas para comparar los datos de daño vascular de alteración funcional y aterosclerosis subclínica.
3. Probable sesgo de selección ya que los pacientes han sido seleccionados en un entorno clínico terciario especializado, por lo que la actividad de la enfermedad de los pacientes con AR en este estudio es relativamente baja y los efectos nocivos atribuibles a la AR sobre los parámetros de rigidez arterial, pueden estar enmascarados.
4. En el estudio se incluyeron pacientes en tratamiento antihipertensivo e hipolipemiante que puede distorsionar la lectura de los resultados, principalmente la relación entre rigidez y calcificación vascular. Sería útil realizar el mismo estudio en una cohorte de pacientes sin tratar.
5. Los pacientes pertenecen a una población del sur de Europa, por lo que los resultados no pueden aplicarse a otras etnias. Sin embargo, existen estudios en poblaciones multiétnicas con resultados similares a población sana.

6. Estudio realizado con pacientes con una media de edad avanzada y una duración de la enfermedad media mayor a 10 años. Estos dos factores tienen un peso muy determinante sobre la patología cardiovascular, por lo que realizar este mismo estudio en una población más joven puede permitir determinar mejor las asociaciones entre variables propias de la enfermedad con la enfermedad vascular.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. Al igual que en la población general, en pacientes con AR existe una fuerte asociación entre velocidad de onda de pulso y la tensión arterial sistólica central.
2. En nuestro estudio, de carácter transversal, no encontramos asociación entre la PCR al momento del estudio y la velocidad de la onda de pulso.
3. Las alteraciones inmunológicas (FR y antiPCC) no se relacionan con la velocidad de onda de pulso.
4. El índice de aumento no ha demostrado una asociación con las variables demográficas, analíticas ni inmunológicas estudiadas.
5. En pacientes con AR menores de 55 años, la velocidad de onda de pulso se relaciona con el grosor de íntima media y los eventos CV; además, la PCR y el FR guardan una asociación con la rigidez arterial expresada en forma de índice de aumento. Estos datos indican que la contribución de las manifestaciones de la AR probablemente son mayores a edades más jóvenes.
6. No se ha hallado una asociación entre la velocidad de onda de pulso ni el índice de aumento con la escala de clasificación SCORE.
7. La medición de la velocidad de onda de pulso se correlaciona con alteraciones morfológicas de enfermedad aterosclerótica como el grosor intima-media de la carótida y la presencia de placa de ateroma en la carótida. Este hallazgo apoya el uso de la velocidad de onda de pulso como una herramienta de utilidad para la estratificación del riesgo cardiovascular de pacientes con AR.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

- 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;15(4):827-32.
- Ajeganova S, de FAIRE U, Jogestrand T, Frostegard J, Hafstrom 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(6):1146-54.
- 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(9):2569-81.
- Anderson TJ, Charbonneau F, Title LM, Buithieu J, Rose MS, Conradson H, et al. Microvascular Function Predicts Cardiovascular Events in Primary Prevention: Long-Term Results From the Firefighters and Their Endothelium (FATE) Study. *Circulation.* 2011;123(2):163-9.
- Ankle Brachial Index Collaboration, Fowkes FGR, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, et al. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA.* 2008;300(2):197-208.
- Ansell BJ, Fonarow GC, Navab M, Fogelman AM. Modifying the anti-inflammatory effects of high-density lipoprotein. *Curr Atheroscler Rep.* 2007;9(1):57-63.
- Arosio E, De Marchi S, Rigoni A, Prior M, Delva P, Lechi A. Forearm haemodynamics, arterial stiffness and microcirculatory reactivity in rheumatoid arthritis. *J Hypertens.* 2007;25(6):1273-8.
- Asmar R, Benetos A, Topouchian J, Laurent P, Pannier B, Brisac AM, et al. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. Validation and clinical application studies. *Hypertension.* 1995;26(3):485-90.
- Asmar RG, Topouchian JA, Benetos A, Sayegh FA, Mourad JJ, Safar ME. Non-invasive evaluation of arterial abnormalities in hypertensive patients. *J Hypertens Suppl Off J Int Soc Hypertens.* 1997;15(2):S99-107.
- Avalos I, Chung CP, Oeser A, Gebretsadik T, Shintani A, Kurnik D, et al. Increased augmentation index in rheumatoid arthritis and its relationship to coronary artery atherosclerosis. *J Rheumatol.* 2007;34(12):2388-94.
- Aviña-Zubieta JA, Abrahamowicz M, De Vera MA, Choi HK, Sayre EC, Rahman MM, et al. Immediate and past cumulative effects of oral glucocorticoids on the risk of acute myocardial infarction in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Rheumatology.* 2013;52(1):68-75.
- Aviña-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M, Etminan M, Esdaile JM, Lacaille D. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: A meta-analysis of observational studies. *Arthritis Rheum.* 2008;59(12):1690-7.

- Avouac J, Gossec L, Dougados M. Diagnostic and predictive value of anti-cyclic citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(7):845-51.
- Avouac J, Meune C, Chenevier-Gobeaux C, Dieude P, Borderie D, Lefevre G, et al. Inflammation and Disease Activity are Associated with High Circulating Cardiac Markers in Rheumatoid Arthritis Independently of Traditional Cardiovascular Risk Factors. *J Rheumatol*. 2014;41(2):248-55.
- Biasucci LM, CDC, AHA. CDC/AHA Workshop on Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease: Application to Clinical and Public Health Practice: clinical use of inflammatory markers in patients with cardiovascular diseases: a background paper. *Circulation*. 2004;110(25):e560-7.
- Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation*. 1999;99(18):2434-9.
- Blake GJ, Ridker PM. Novel clinical markers of vascular wall inflammation. *Circ Res*. 2001;89(9):763-71.
- Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, Gautier I, Benetos A, Lacolley P, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension*. 2002;39(1):10-5.
- Bruno RM, Bianchini E, Faita F, Taddei S, Ghiadoni L. Intima media thickness, pulse wave velocity, and flow mediated dilation. *Cardiovasc Ultrasound*. 2014;12:34.
- Calabrò P, Golia E, Yeh ETH. CRP and the risk of atherosclerotic events. *Semin Immunopathol*. 2009;31(1):79-94.
- Carmona L, Cross M, Williams B, Lassere M, March L. Rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2010;24(6):733-45.
- Carmona L, Villaverde V, Hernández-García C, Ballina J, Gabriel R, Laffon A, et al. The prevalence of rheumatoid arthritis in the general population of Spain. *Rheumatol Oxf Engl*. 2002;41(1):88-95.
- Cavalcante JL, Lima JAC, Redheuil A, Al-Mallah MH. Aortic stiffness: current understanding and future directions. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(14):1511-22.
- Chirinos JA, Kips JG, Roman MJ, Medina-Lezama J, Li Y, Woodiwiss AJ, et al. Ethnic differences in arterial wave reflections and normative equations for augmentation index. *Hypertension*. 2011;57(6):1108-16.
- 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):55.
- 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(11):1764-70.
- Crilly MA, Kumar V, Clark HJ, Scott NW, MacDonald AG, Williams DJ. Arterial stiffness and cumulative inflammatory burden in rheumatoid arthritis: a dose-response relationship independent of established cardiovascular risk factors. *Rheumatology*. 2009;48(12):1606-12.

- Cypriené A, Dadoniené J, Rugiené R, Ryliskyté L, Kovaité M, Petrulioniené Z, et al. The influence of mean blood pressure on arterial stiffening and endothelial dysfunction in women with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Med Kaunas Lith.* 2010;46(8):522-30.
- 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;80(1):29-33.
- del Rincón I, Battafarano DF, Restrepo JF, Erikson JM, Escalante A. Glucocorticoid Dose Thresholds Associated With All-Cause and Cardiovascular Mortality in Rheumatoid Arthritis: Glucocorticoid Dose Thresholds and Increased Mortality Rates in RA. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(2):264-72.
- del Rincón I, Freeman GL, Haas RW, O'Leary DH, Escalante A. Relative contribution of cardiovascular risk factors and rheumatoid arthritis clinical manifestations to atherosclerosis. *Arthritis Rheum.* 2005;52(11):3413-23.
- Del Rincón I, O'Leary DH, Freeman GL, Escalante A. Acceleration of atherosclerosis during the course of rheumatoid arthritis. *Atherosclerosis.* 2007;195(2):354-60.
- 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(12):2737-45.
- Delgado-Rodríguez M, Llorca-Díaz J, Sillero-Arenas M. Sesgos. En: Piédrola Gil – Medicina Preventiva y Salud Pública, 12 ed. Elsevier-Masson, 2015. pp 146-157.
- Desamericq G, Tissot C-M, Akakpo S, Tropeano A-I, Millasseau S, Macquin-Mavier I. Carotid-femoral pulse wave velocity is not increased in obesity. *Am J Hypertens.* 2015;28(4):546-51.
- Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, Bild DE, Burke G, Folsom AR, et al. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. *N Engl J Med.* 2008;358(13):1336-45.
- Doonan RJ, Hausvater A, Scallan C, Mikhailidis DP, Pilote L, Daskalopoulou SS. The effect of smoking on arterial stiffness. *Hypertens Res Off J Jpn Soc Hypertens.* 2010;33(5):398-410.
- Dougados M, Soubrier M, Perrodeau E, Gossec L, Fayet F, Gilson M, et al. Impact of a nurse-led programme on comorbidity management and impact of a patient self-assessment of disease activity on the management of rheumatoid arthritis: results of a prospective, multicentre, randomised, controlled trial (COMEDRA). *Ann Rheum Dis.* 2015;74(9):1725-33.
- Dulai R, Perry M, Twycross-Lewis R, Morrissey D, Atzeni F, Greenwald S. The effect of tumor necrosis factor- α antagonists on arterial stiffness in rheumatoid arthritis: a literature review. *Semin Arthritis Rheum.* 2012;42(1):1-8.
- Falck-Hansen M, Kassiteridi C, Monaco C. Toll-Like Receptors in Atherosclerosis. *Int J Mol Sci.* 2013;14(7):14008-823.
- Fischer LM, Schlienger RG, Matter CM, Jick H, Meier CR. Discontinuation of nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy and risk of acute myocardial infarction. *Arch Intern Med.* 2004;164(22):2472-6.
- Fortier C, Mac-Way F, Desmeules S, Marquis K, De Serres SA, Lebel M, et al. Aortic-brachial stiffness mismatch and mortality in dialysis population. *Hypertension.* 2015;65(2):378-84.

- Franssen PML, Imholz BPM. Evaluation of the Mobil-O-Graph new generation ABPM device using the ESH criteria. *Blood Press Monit.* 2010;15(4):229-31.
- Galarraga B, Khan F, Kumar P, Pullar T, Belch JF. Etanercept improves inflammation-associated arterial stiffness in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Oxf Engl.* 2009;48(11):1418-23.
- Garcia-Gomez C, Nolla JM, Valverde J, Gomez-Gerique JA, Castro MJ, Pinto X. Conventional Lipid Profile and Lipoprotein(a) Concentrations in Treated Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol.* 2009;36(7):1365-70.
- García-Gómez C. Inflammation, lipid metabolism and cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: A qualitative relationship? *World J Orthop.* 2014;5(3):304.
- 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(1):35-9.
- 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;67(1):64-9.
- Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Lopez-Diaz MJ, Piñeiro A, Garcia-Porrúa C, Miranda-Filloo JA, et al. HLA-DRB1 and persistent chronic inflammation contribute to cardiovascular events and cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007;57(1):125-32.
- Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Martin J. Rheumatoid arthritis: a disease associated with accelerated atherogenesis. *Semin Arthritis Rheum.* 2005;35(1):8-17.
- Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Martin J. Rheumatoid arthritis: a disease associated with accelerated atherogenesis. *Semin Arthritis Rheum.* 2005;35(1):8-17.
- 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;32(7):1219-23.
- González-Juanatey C, Llorca J, González-Gay MA. Correlation between endothelial function and carotid atherosclerosis in rheumatoid arthritis patients with long-standing disease. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(3):R101.
- 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(5):366-71.
- Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Sanchez-Andrade A, Garcia-Porrúa C, Martin J, Gonzalez-Gay MA. Short-term adalimumab therapy improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis refractory to infliximab. *Clin Exp Rheumatol.* 2006;24(3):309-12.
- Gonzalez-Juanatey C, Testa A, Garcia-Castelo A, Garcia-Porrúa C, Llorca J, Vidan J, et al. HLA-DRB1 status affects endothelial function in treated patients with rheumatoid arthritis. *Am J Med.* 2003;114(8):647-52.
- Gonzalez-Juanatey C, Testa A, Garcia-Castelo A, Garcia-Porrúa C, Llorca J, Gonzalez-Gay MA. Active but transient improvement of endothelial function in rheumatoid arthritis patients undergoing

- long-term treatment with anti-tumor necrosis factor alpha antibody. *Arthritis Rheum.* 2004;51(3):447-50.
- Gonzalez-Juanatey C, Vazquez-Rodriguez TR, Miranda-Fillooy JA, Gomez-Acebo I, Testa A, Garcia-Porra C, et al. Anti-TNF-alpha-adalimumab therapy is associated with persistent improvement of endothelial function without progression of carotid intima-media wall thickness in patients with rheumatoid arthritis refractory to conventional therapy. *Mediators Inflamm.* 2012;2012:674265.
- Goodson N, Marks J, Lunt M, Symmons D. Cardiovascular admissions and mortality in an inception cohort of patients with rheumatoid arthritis with onset in the 1980s and 1990s. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(11):1595-601.
- Gronewold J, Bauer M, Lehmann N, Mahabadi AA, Kälsch H, Weimar C, et al. Coronary artery calcification, intima-media thickness, and ankle-brachial index are complementary stroke predictors. *Stroke J Cereb Circ.* 2014;45(9):2702-9.
- Hahn BH, Grossman J, Chen W, McMahon M. The pathogenesis of atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases: roles of inflammation and dyslipidemia. *J Autoimmun.* 2007;28(2-3):69-75.
- Hald EM, Lijfering WM, Mathiesen EB, Johnsen SH, Lochen M-L, Njolstad I, et al. Carotid Atherosclerosis Predicts Future Myocardial Infarction But Not Venous Thromboembolism: The Tromso Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34(1):226-30.
- Hametner B, Wassertheurer S, Kropf J, Mayer C, Eber B, Weber T. Oscillometric estimation of aortic pulse wave velocity: comparison with intra-aortic catheter measurements. *Blood Press Monit.* 2013;18(3):173-6.
- Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2005;352(16):1685-95.
- Holmqvist ME, Wedrén S, Jacobsson LTH, 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(6):578-85.
- Humphreys JH, Warner A, Chipping J, Marshall T, Lunt M, Symmons DPM, et al. Mortality Trends in Patients With Early Rheumatoid Arthritis Over 20 Years: Results From the Norfolk Arthritis Register: Trends of Mortality Rates in UK Patients With Early RA. *Arthritis Care Res.* 2014;66(9):1296-301.
- Jain S, Khera R, Corrales-Medina VF, Townsend RR, Chirinos JA. Inflammation and arterial stiffness in humans. *Atherosclerosis.* 2014;237(2):381-90.
- Javed Q, Murtaza I. Therapeutic Potential of Tumour Necrosis Factor-alpha Antagonists in Patients with Chronic Heart Failure. *Heart Lung Circ.* 2013;22(5):323-7.
- Johnsen SH, Mathiesen EB. Carotid plaque compared with intima-media thickness as a predictor of coronary and cerebrovascular disease. *Curr Cardiol Rep.* 2009;11(1):21-7.
- Kaess BM, Rong J, Larson MG, Hamburg NM, Vita JA, Levy D, et al. Aortic stiffness, blood pressure progression, and incident hypertension. *JAMA.* 2012;308(9):875-81.
- Kahlenberg JM, Kaplan MJ. Mechanisms of premature atherosclerosis in rheumatoid arthritis and lupus. *Annu Rev Med.* 2013;64:249-63.

- Kanaki AI, Sarafidis PA, Georgianos PI, Kanavos K, Tziolas IM, Zebekakis PE, et al. Effects of low-dose atorvastatin on arterial stiffness and central aortic pressure augmentation in patients with hypertension and hypercholesterolemia. *Am J Hypertens*. 2013;26(5):608-16.
- Kerola AM, Kerola T, Kauppi MJ, Kautiainen H, Virta LJ, Puolakka K, et al. Cardiovascular comorbidities antedating the diagnosis of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2013;72(11):1826-9.
- Kim Y-S, Sung Y-K, Choi C-B, Uhm W-S, Kim T-H, Shin J-H, et al. The major determinants of arterial stiffness in Korean patients with rheumatoid arthritis are age and systolic blood pressure, not disease-related factors. *Rheumatol Int*. 2012;32(11):3455-61.
- Klocke R, Cockcroft JR, Taylor GJ, Hall IR, Blake DR. Arterial stiffness and central blood pressure, as determined by pulse wave analysis, in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(5):414-8.
- Kovaite M, Petrulioniene Z, Ryliskyte L, Badariene J, Cypiene A, Dzenkeviciute V, et al. Relationship of arterial wall parameters to cardiovascular risk factors and cardiovascular risk assessed by SCORE system. *Med Kaunas Lith*. 2007;43(7):529-41.
- Ku IA, Imboden JB, Hsue PY, Ganz P. Rheumatoid arthritis: model of systemic inflammation driving atherosclerosis. *Circ J Off J Jpn Circ Soc*. 2009;73(6):977-85.
- Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension*. 2001;37(5):1236-41.
- Laurent S, Boutouyrie P, Lacolley P. Structural and genetic bases of arterial stiffness. *Hypertension*. 2005;45(6):1050-5.
- Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*. 2006;27(21):2588-605.
- Laurent S, Cockcroft J. Central aortic blood pressure. Elsevier. *Laboratorios Servier*, 2008.
- Lehmann ED, Parker JR, Hopkins KD, Taylor MG, Gosling RG. Validation and reproducibility of pressure-corrected aortic distensibility measurements using pulse-wave-velocity Doppler ultrasound. *J Biomed Eng*. 1993;15(3):221-8.
- Li P, Han C, Ma C, Guo J, Liu B, Du J, et al. Determinants of Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity in Chinese Patients with Rheumatoid Arthritis. *Clin Dev Immunol*. 2013;2013:1-6.
- Li X, Deroide N, Mallat Z. The role of the inflammasome in cardiovascular diseases. *J Mol Med*. 2014;92(4):307-19.
- Liao KP, Solomon DH. Traditional cardiovascular risk factors, inflammation and cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2013;52(1):45-52.
- Lindhardsen J, Ahlehoff O, Gislason GH, Madsen OR, Olesen JB, Torp-Pedersen C, et al. The risk of myocardial infarction in rheumatoid arthritis and diabetes mellitus: a Danish nationwide cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(6):929-34.

- Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2007;115(4):459-67.
- Lu B, Hiraki LT, Sparks JA, Malspeis S, Chen C-Y, Awosogba JA, et al. Being overweight or obese and risk of developing rheumatoid arthritis among women: a prospective cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(11):1914-22.
- Mackey RH, Kuller LH, Deane KD, Walitt BT, Chang Y-F, Holers VM, et al. Rheumatoid Arthritis, Anti-Cyclic Citrullinated Peptide Positivity, and Cardiovascular Disease Risk in the Women's Health Initiative. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. 2015;67(9):2311-22.
- Mäki-Petäjä KM, Hall FC, Booth AD, Wallace SML, Yasmin null, Bearcroft PWP, et al. Rheumatoid arthritis is associated with increased aortic pulse-wave velocity, which is reduced by anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. *Circulation*. 2006;114(11):1185-92.
- Manavathongchai S, Bian A, Rho YH, Oeser A, Solus JF, Gebretsadik T, et al. Inflammation and Hypertension in Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol*. 2013;40(11):1806-11.
- Manzano L, de D. García-Díaz J, Gómez-Cerezo J, Mateos J, del Valle FJ, Medina-Asensio J, et al. Clinical Value of the Ankle-Brachial Index in Patients at Risk of Cardiovascular Disease but Without Known Atherothrombotic Disease: VITAMIN Study. *Rev Esp Cardiol Engl Ed*. 2006;59(7):662-70.
- 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(2):402-11.
- McEniery CM, Yasmin null, Hall IR, Qasem A, Wilkinson IB, Cockcroft JR, et al. Normal vascular aging: differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT). *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(9):1753-60.
- McLaren JE, Michael DR, Ashlin TG, Ramji DP. Cytokines, macrophage lipid metabolism and foam cells: Implications for cardiovascular disease therapy. *Prog Lipid Res*. 2011;50(4):331-47.
- McLaren JE, Ramji DP. Interferon gamma: A master regulator of atherosclerosis. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2009;20(2):125-35.
- Meune C, Touzé E, Trinquart L, Allanore Y. High risk of clinical cardiovascular events in rheumatoid arthritis: Levels of associations of myocardial infarction and stroke through a systematic review and meta-analysis. *Arch Cardiovasc Dis*. 2010;103(4):253-61.
- Meune C, Touze E, Trinquart L, Allanore Y. Trends in cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis over 50 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatology*. 2009;48(10):1309-13.
- Michaud K, Vera-Llonch M, Oster G. Mortality risk by functional status and health-related quality of life in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2012;39(1):54-9.
- Mirjafari H, Al-Husain A, Bruce IN. Cardiovascular risk factors in inflammatory arthritis: *Curr Opin Lipidol*. 2011;22(4):296-301.
- Mitchell GF, Hwang S-J, Vasan RS, Larson MG, Pencina MJ, Hamburg NM, et al. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2010;121(4):505-11.

- Mitchell GF. Arterial Stiffness and Hypertension: Chicken or Egg? *Hypertension*. 2014;64(2):210-4.
- Moussa ID, Jaff MR, Mehran R, Gray W, Dangas G, Lazic Z, et al. Prevalence and prediction of previously unrecognized peripheral arterial disease in patients with coronary artery disease: the Peripheral Arterial Disease in Interventional Patients Study. *Catheter Cardiovasc Interv Off J Soc Card Angiogr Interv*. 2009;73(6):719-24.
- Murabito JM, Evans JC, Nieto K, Larson MG, Levy D, Wilson PW f. Prevalence and clinical correlates of peripheral arterial disease in the Framingham Offspring Study. *Am Heart J*. 2002;143(6):961-5.
- Najjar SS, Scuteri A, Shetty V, Wright JG, Muller DC, Fleg JL, et al. Pulse Wave Velocity Is an Independent Predictor of the Longitudinal Increase in Systolic Blood Pressure and of Incident Hypertension in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(14):1377-83.
- 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. *Rheumatology (Oxford)*. 2013 Feb;52(2):376-81.
- Naredo E, Möller I, Gutiérrez M, Bong DA, Cobo T, et al. Multi-examiner reliability of automated radio frequency-based ultrasound measurements of common carotid intima-media thickness in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Oct;50(10):1860-4.
- Norton S, Koduri G, Nikiphorou E, Dixey J, Williams P, Young A. A study of baseline prevalence and cumulative incidence of comorbidity and extra-articular manifestations in RA and their impact on outcome. *Rheumatology*. 2013;52(1):99-110.
- Nürnberg J, Keflioglu-Scheiber A, Opazo Saez AM, Wenzel RR, Philipp T, Schäfers RF. Augmentation index is associated with cardiovascular risk. *J Hypertens*. 2002;20(12):2407-14.
- Papamichael CM, Lekakis JP, Stamatelopoulos KS, Papaioannou TG, Alevizaki MK, Cimponeriu AT, et al. Ankle-brachial index as a predictor of the extent of coronary atherosclerosis and cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2000;86(6):615-8.
- Patvardhan E, Heffernan KS, Ruan J, Hession M, Warner P, Karas RH, et al. Augmentation index derived from peripheral arterial tonometry correlates with cardiovascular risk factors. *Cardiol Res Pract*. 2011;2011:253758.
- Pieringer H, Brummaier T, Schmid M, Pichler M, Hayat-Khayyati A, Ebner S, et al. Rheumatoid arthritis is an independent risk factor for an increased augmentation index regardless of the coexistence of traditional cardiovascular risk factors. *Semin Arthritis Rheum*. 2012;42(1):17-22.
- Pieringer H, Pichler M. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with rheumatoid arthritis: vascular alterations and possible clinical implications. *QJM*. 2011;104(1):13-26.
- Pieringer H, Stuby U, Pohanka E, Biesenbach G. Arterial stiffness in a muscular artery in women with longstanding rheumatoid arthritis compared with healthy controls and patients with traditional cardiovascular risk factors. *Rheumatol Int*. 2010;30(10):1335-9.

- Provan SA, Angel K, Semb AG, Mowinckel P, Agewall S, Atar D, et al. Early prediction of increased arterial stiffness in patients with chronic inflammation: a 15-year followup study of 108 patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2011;38(4):606-12.
- Puttevels D, De Vusser P, Geusens P, Dens J. Increased cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis: an overview. *Acta Cardiol*. 2014;69(2):111-8.
- Radchenko GD, Sirenko YM, Kushnir SM, Torbas OO, Dobrokhod AS. Comparative effectiveness of a fixed-dose combination of losartan + HCTZ versus bisoprolol + HCTZ in patients with moderate-to-severe hypertension: results of the 6-month ELIZA trial. *Vasc Health Risk Manag*. 2013;9:535-49.
- Reference Values for Arterial Stiffness' Collaboration. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: «establishing normal and reference values». *Eur Heart J*. 2010;31(19):2338-50.
- Rodríguez-Rodríguez E, Perea JM, López-Sobaler AM, Ortega RM. Obesity, insulin resistance and increase in adipokines levels: importance of the diet and physical activity. *Nutr Hosp*. 2009;24(4):415-21.
- Rossouw JE. Hormones, genetic factors, and gender differences in cardiovascular disease. *Cardiovasc Res*. 2002;53(3):550-7.
- Sakkas LI, Bogdanos DP, Katsiari C, Platsoucas CD. Anti-citrullinated peptides as autoantigens in rheumatoid arthritis—relevance to treatment. *Autoimmun Rev*. 2014;13(11):1114-20.
- Sandoo A, Veldhuijzen van Zanten JJCS, Metsios GS, Carroll D, Kitis GD. Vascular function and morphology in rheumatoid arthritis: a systematic review. *Rheumatology*. 2011;50(11):2125-39.
- Scarno A. Beyond the joint: Subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *World J Orthop*. 2014;5(3):328.
- Schreuder FH, Graf M, Hameleers JM, Mess WH, Hoeks AP. Measurement of common carotid artery intima-media thickness in clinical practice: comparison of B-mode and RF-based technique. *Ultraschall Med*. 2009 Oct;30(5):459-65.
- Solomon DH, Goodson NJ, Katz JN, Weinblatt ME, Avorn J, Setoguchi S, et al. Patterns of cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(12):1608-12.
- 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(11):1920-5.
- 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;67(6):1449-55.
- Soltész P, Dér H, Kerekes G, Szodoray P, Szücs G, Dankó K, et al. A comparative study of arterial stiffness, flow-mediated vasodilation of the brachial artery, and the thickness of the carotid artery intima-media in patients with systemic autoimmune diseases. *Clin Rheumatol*. 2009;28(6):655-62.

- Song BG, Park JB, Cho SJ, Lee SY, Kim JH, Choi SM, et al. Pulse wave velocity is more closely associated with cardiovascular risk than augmentation index in the relatively low-risk population. *Heart Vessels*. 2009;24(6):413-8.
- Stamatelopoulos KS, Kitas GD, Papamichael CM, Chryssohoou E, Kyrkou K, Georgiopoulos G, et al. Atherosclerosis in Rheumatoid Arthritis Versus Diabetes: A Comparative Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009;29(10):1702-8.
- Sun Z. Aging, arterial stiffness, and hypertension. *Hypertension*. 2015;65(2):252-6.
- Svensson B, Hafström I. Effects on joint destruction and remission, bone turnover and lack of influence on atherogenesis: a review of the BARFOT low-dose prednisolone studies on patients with early RA. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29(5 Suppl 68):S63-7.
- Symmons DPM, Gabriel SE. Epidemiology of CVD in rheumatic disease, with a focus on RA and SLE. *Nat Rev Rheumatol*. 2011;7(7):399-408.
- Tam L-S, Kitas GD, González-Gay MA. Can suppression of inflammation by anti-TNF prevent progression of subclinical atherosclerosis in inflammatory arthritis? *Rheumatol Oxf Engl*. 2014;53(6):1108-19.
- Tomiyama H, Yamashina A. Non-invasive vascular function tests: their pathophysiological background and clinical application. *Circ J Off J Jpn Circ Soc*. 2010;74(1):24-33.
- Touboul P-J, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Desvarieux M, et al. Mannheim intima-media thickness consensus. *Cerebrovasc Dis Basel Switz*. 2004;18(4):346-9.
- 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;63(8):952-5.
- Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, Chowienczyk P, Cruickshank JK, De Backer T, et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens*. 2012;30(3):445-8.
- van Sloten TT, Schram MT, van den Hurk K, Dekker JM, Nijpels G, Henry RMA, et al. Local stiffness of the carotid and femoral artery is associated with incident cardiovascular events and all-cause mortality: the Hoorn study. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(17):1739-47.
- Vaudo G, Marchesi S, Gerli R, Allegrucci R, Giordano A, Siepi D, et al. Endothelial dysfunction in young patients with rheumatoid arthritis and low disease activity. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(1):31-5.
- Verstappen SMM, Symmons DPM. What is the outcome of RA in 2011 and can we predict it? *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2011;25(4):485-96.
- Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20(5):1262-75.
- Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(13):1318-27.

- Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Terentes-Printzios D, Ioakeimidis N, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with brachial-ankle elasticity index: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension*. 2012;60(2):556-62.
- Vuilleumier N, Bratt J, Alizadeh R, Jogestrand T, Hafström I, Frostegård J. Anti-apoA-1 IgG and oxidized LDL are raised in rheumatoid arthritis (RA): potential associations with cardiovascular disease and RA disease activity. *Scand J Rheumatol*. 2010;39(6):447-53.
- Weber T, Wassertheurer S, Rammer M, Maurer E, Hametner B, Mayer CC, et al. Validation of a brachial cuff-based method for estimating central systolic blood pressure. *Hypertension*. 2011;58(5):825-32.
- Weiss W, Gohlisch C, Harsch-Gladisch C, Tölle M, Zidek W, van der Giet M. Oscillometric estimation of central blood pressure: validation of the Mobil-O-Graph in comparison with the SphygmoCor device. *Blood Press Monit*. 2012;17(3):128-31.
- Westerhof N, Westerhof BE. A review of methods to determine the functional arterial parameters stiffness and resistance: *J Hypertens*. 2013;31(9):1769-75.
- Wilkinson IB, Hall IR, MacCallum H, Mackenzie IS, McEniery CM, van der Arend BJ, et al. Pulse-wave analysis: clinical evaluation of a noninvasive, widely applicable method for assessing endothelial function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002;22(1):147-52.
- Wilkinson IB, MacCallum H, Flint L, Cockcroft JR, Newby DE, Webb DJ. The influence of heart rate on augmentation index and central arterial pressure in humans. *J Physiol*. 2000;525 Pt 1:263-70.
- Wohlfahrt P, Somers VK, Cifkova R, Filipovsky J, Seidlerova J, Rajcovicova A, et al. Relationship between measures of central and general adiposity with aortic stiffness in the general population. *Atherosclerosis*. 2014;235(2):625-31.
- Wolfe F. The effect of smoking on clinical, laboratory, and radiographic status in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2000;27(3):630-7.
- Yu-Jie W, Hui-Liang L, Bing L, Lu Z, Zhi-Geng J. Impact of smoking and smoking cessation on arterial stiffness in healthy participants. *Angiology*. 2013;64(4):273-80.
- Zanoli L, Rastelli S, Inserra G, Lentini P, Valvo E, Calcagno E, et al. Increased arterial stiffness in inflammatory bowel diseases is dependent upon inflammation and reduced by immunomodulatory drugs. *Atherosclerosis*. 2014;234(2):346-51.

ANEXOS

ANEXOS

CRITERIOS EULAR/ACR DE CLASIFICACIÓN DE ARTRITIS REUMATOIDE

Los nuevos criterios de artritis reumatoide sólo se aplican a una determinada población que debe cumplir las siguientes características:

- Presentar al menos 1 articulación con sinovitis clínica (al menos una articulación inflamada) y que dicha sinovitis no pueda explicarse por el padecimiento de otra enfermedad.
- Tener una puntuación igual o superior a 6 en el sistema de puntuación que se presenta en la tabla 1 y que considera la distribución de la afectación articular, serología del factor reumatoide (FR) y/o ACPA, aumento de los reactantes de fase aguda y la duración igual o superior a 6 semanas².

Conjunto de variables y puntuación de cada una de las variables para el cómputo global. Un paciente será clasificado de AR si la suma total es igual o superior a 6

<i>Afectación articular</i>	<i>Puntuación</i>
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
<i>Serología</i>	
FR y ACPA negativos	0
FR y/o ACPA positivos bajos (< 3 VN)	2
FR y/o ACPA positivos alto (> 3 VN)	3
Reactantes de fase aguda	
VSG y PCR normales	0
VSG y/o PCR elevadas	1
<i>Duración</i>	
<6 semanas	0
≥6 semanas	1

ACPA: anticuerpos contra péptidos citrulinados; FR: factor reumatoide; PCR: proteína C reactiva; VN: valor normal; VSG: velocidad de sedimentación globular.

ECOGRAFÍA CAROTÍDEA: MEDICIÓN DEL GROSOR DE ÍNTIMA MEDIA Y DETECCIÓN DE PLACAS DE ATEROMA

La ecografía es una técnica de diagnóstico accesible y no invasiva con la que los reumatólogos tenemos, en general, una amplia experiencia. Su uso puede ir más allá del estudio articular en pacientes con artritis reumatoide y abarcar otros aspectos importantes de la enfermedad, como puede ser el riesgo cardiovascular. La ecografía carotídea permite la detección de signos subclínicos de la enfermedad aterosclerótica, como un aumento del grosor íntima-media (GIM) y la presencia de placas de ateroma, mejorando así la estimación del riesgo cardiovascular en nuestros pacientes. Diversos estudios han demostrado que la presencia de un GIM engrosado, y/o la presencia de placas de ateroma en carótida, se asocian con un riesgo cardiovascular elevado, superior al estimado por las tablas o ecuaciones de riesgo. De hecho, las recomendaciones actuales incluyen la realización de una ecografía carotídea en pacientes con riesgo cardiovascular intermedio, para poder mejorar su estratificación. En caso de engrosamiento del GIM o de presencia de placas, estos pacientes serían categorizados como de alto riesgo y, por tanto, candidatos a recibir tratamiento farmacológico preventivo.

FUNDAMENTOS ANATÓMICOS

La arteria carótida común o primitiva nace, en el lado derecho, del tronco braquiocefálico y, en el lado izquierdo, directamente del arco aórtico. Tras ascender por el cuello, la arteria sufre una discreta dilatación (bulbo carotídeo) e inmediatamente se bifurca a nivel de la 4ª vértebra cervical en dos ramas:

- Carótida externa, que irriga preferentemente a estructuras del cuello y cara. Esta arteria emite numerosas ramas durante su trayecto.

- Carótida interna que penetra dentro del cráneo a través del conducto carotídeo e irriga estructuras intracraneales. No emite ninguna rama en su trayecto extracraneal.

Existen, sin embargo, numerosas variantes anatómicas.

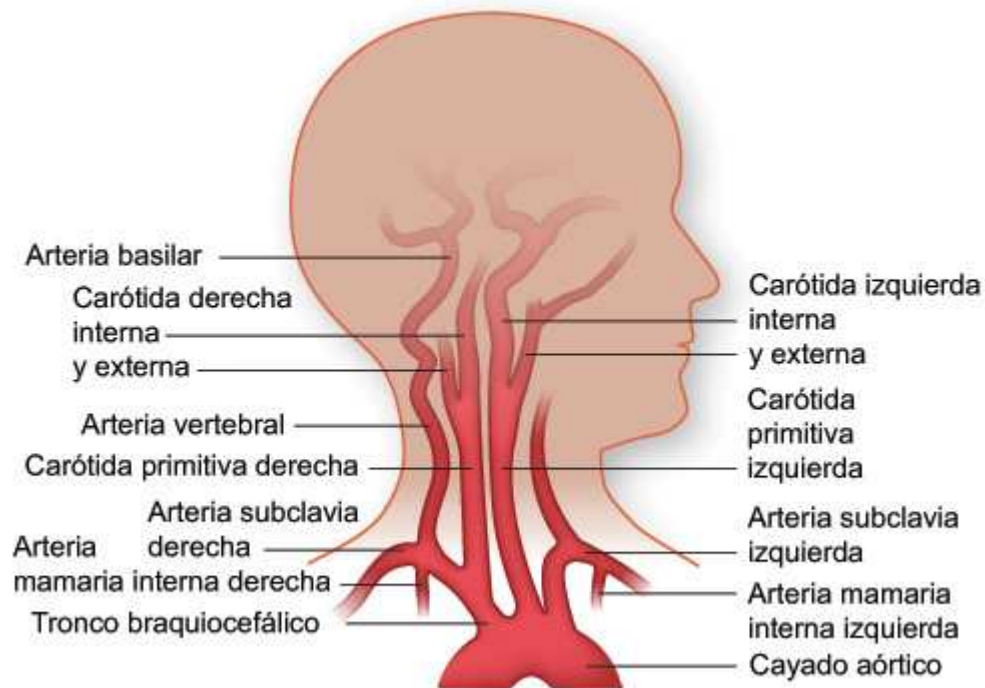


Figura 1: Imagen anatómica de la carótida común, la bifurcación y la carótida interna y externa. La carótida común nace, en el lado derecho, del tronco braquiocefálico y en el lado izquierdo, directamente del arco aórtico.

(Ref.: http://www.texasheartinstitute.org/HIC/Topics_Esp/Cond/carot_sp.cfm)

FUNDAMENTOS TÉCNICOS

La ecografía carotídea puede realizarse en aparatos de ecografía habitualmente utilizados en la consulta de reumatología, siempre y cuando pueda instalarse el software adecuado. Se trabaja en modo B con una sonda lineal ≥ 7 MHz. Se recomienda una profundidad del campo adecuada, entre 3 y 4 cm, y un adecuado ajuste de la ganancia. No se recomienda la utilización del zoom. El ajuste de los parámetros mencionados es necesario para permitir visualizar la pared anterior y posterior de la

arteria con una ecogenicidad simétrica, y así poder realizar adecuadamente las mediciones oportunas.

Para realizar la prueba el paciente se debe colocar en decúbito supino, con el cuello extendido y con la cabeza lateralizada a la derecha o la izquierda, según el lado por el que se desee empezar el estudio. El médico se puede situar al pie o a la cabecera del paciente.

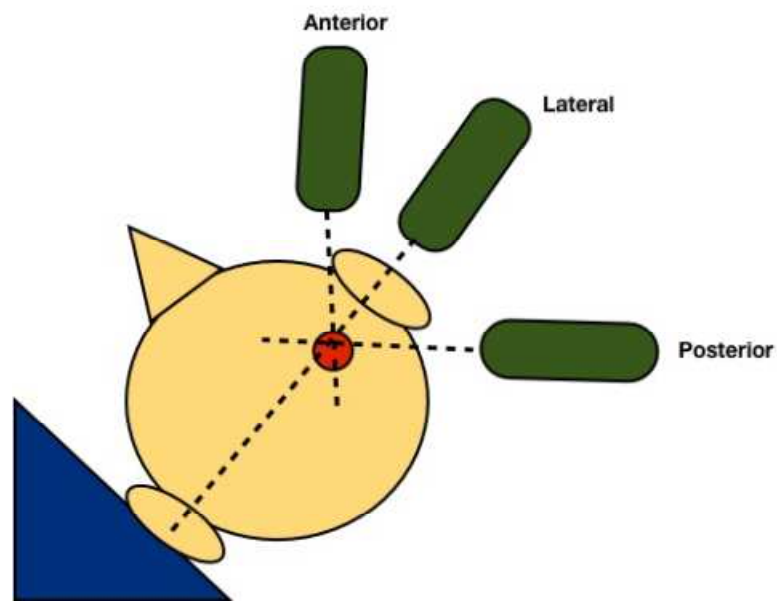


Figura 2: Colocación de la cabeza y del transductor para la obtención de imágenes de carótida común

El primer paso a realizar es un barrido sobre el eje corto o transversal partiendo de la zona inferior del cuello, justo por encima de la clavícula, y dirigiéndose hacia arriba, y manteniendo a la carótida común en el centro de la pantalla. Se debe visualizar el recorrido de la carótida común, el bulbo, la bifurcación y se debe observar la dirección que toman la carótida interna y externa. Permite identificar anomalías anatómicas, la altura de la bifurcación y la dirección tomada por la carótida interna. A su vez permite evaluar la presencia de obstrucciones o placas, las cuales serán valoradas más adecuadamente en el estudio longitudinal.

Posteriormente, se realiza una valoración longitudinal tras girar el transductor 90º, y con el marcador de la sonda apuntando a la cabeza del paciente. En la imagen visualizada, lo más craneal se ubicará a la izquierda de la pantalla. Se debe mover el transductor para mantener la carótida común lo mas horizontal posible en la pantalla y poder, así, observar nítidamente ambas paredes de la arteria. Se debe visualizar un patrón de doble línea en ambas paredes, que comprende las interfases luz-íntima y túnica media-adventicia.

La carótida común debe ser seguida desde su nacimiento hasta la bifurcación, viendo a continuación la disposición de la carótida interna y externa. Cuando en el barrido transversal las ramas de la carótida aparecen una detrás de la otra, es posible ver en el barrido longitudinal la bifurcación y las dos ramas carotideas en el mismo plano. Sin embargo, si en el barrido transversal se ve una rama al lado de la otra, no una detrás y otra delante, no podremos visualizar la carótida interna y externa en el mismo plano de imagen en longitudinal. En estas circunstancias, y una vez localizada la bifurcación, es necesario mover la punta del transductor (solo la punta) hacia el interior (carótida externa) o hacia el exterior (carótida interna) del cuello para ver cada una de las ramas por separado. En cualquier caso, resulta fundamental conocer si estamos visualizando la carótida interna o la externa. En la carótida externa no se debe medir el grosor íntima-media y la presencia de estenosis no tiene trascendencia clínica. Los principales datos que ayudan a su diferenciación son los siguientes:

- La carótida interna suele ser más grande que la externa.
- Tras la bifurcación, la carótida interna toma una dirección lateral (hacia detrás de la oreja) y la externa una dirección medial, para irrigar la cara.
- La carótida interna no da ninguna rama extracraneal, cosa que si ocurre con la carótida externa. Por tanto, si se observa la salida de alguna rama desde una carótida esa debe ser la externa.
- Existen diferencias en las características del flujo entre ambas arterias, aunque no vamos a pasar a abordar este punto con más profundidad.

DETECCIÓN DE PLACAS DE ATEROMA

La detección de placas en carótida común, bulbo y carótida interna forma parte del protocolo clínico de la ecografía carotídea. Es importante explorar cada uno de los diferentes segmentos (carótida común, bulbo y carótida interna) desde diversas proyecciones (anterior, lateral y posterior) para detectar placas que no pudieran ser vistas en una única proyección dado su carácter asimétrico. En la proyección lateral, el transductor debe situarse en dirección hacia la oreja contralateral, en un ángulo de 45° con respecto al suelo. En la proyección anterior, la sonda quedará perpendicular al suelo. Para el abordaje posterior, la sonda queda posicionada paralela al suelo (Figura 2).

Las placas son definidas como cualquiera de estos 3 hallazgos:

- Engrosamiento focal de la pared que es al menos un 50% superior al grosor de la pared circundante.
- Engrosamiento focal de la pared que penetra 0,5 mm en la luz
- Zona localizada con un GIM >1,5 mm, que penetra en la luz y que se identifica diferenciada de la zona circundante.

En general, no se recomienda medir el tamaño de las placas dado su carácter asimétrico. Se recomienda, en cambio, dar información sobre su número, características (calcificada, ulcerada, etc.) y su localización.

MEDICIÓN DEL GROSOR ÍNTIMA-MEDIA

El grosor íntima-media (GIM) es una doble línea que se visualiza en la pared arterial. Su valor es la distancia entre la interfase luz-íntima y media-adventicia. Generalmente se mide en carótida común, a un centímetro del bulbo carotídeo, proximal a la bifurcación, y en la pared posterior del vaso. Debemos recordar mantener bien alineados los vasos (es decir, que se observen nítidamente ambas

paredes de la carótida en todo su trayecto) y que la arteria se encuentre lo más horizontal posible en la pantalla (para lo que puede ser necesario presionar de forma más o menos intensa con la parte proximal o distal del transductor). Aunque puede utilizarse cualquier vía de abordaje para su estudio, se recomienda la proyección lateral, porque suele ofrecer una mejor visualización del campo.

La medición del GIM puede hacerse de forma manual o automatizada en modo B y en telediástole. No obstante, para mejorar la fiabilidad de la técnica se recomienda utilizar un software específico, diferente según la casa comercial. En cualquier caso, la medición automática supone la realización de múltiples mediciones del segmento seleccionado, obteniendo valores medio y máximo por cada imagen obtenida. Recientemente, se ha comercializado un software específico de una casa comercial que permite la medición automatizada mediante radiofrecuencia (RF-QIMT). Se trata de una técnica validada que aporta las siguientes ventajas: 1) análisis en tiempo real y no de forma diferida, 2) una menor variabilidad de la técnica, 3) mayor rapidez y menor tiempo de entrenamiento específico para el control de la técnica.

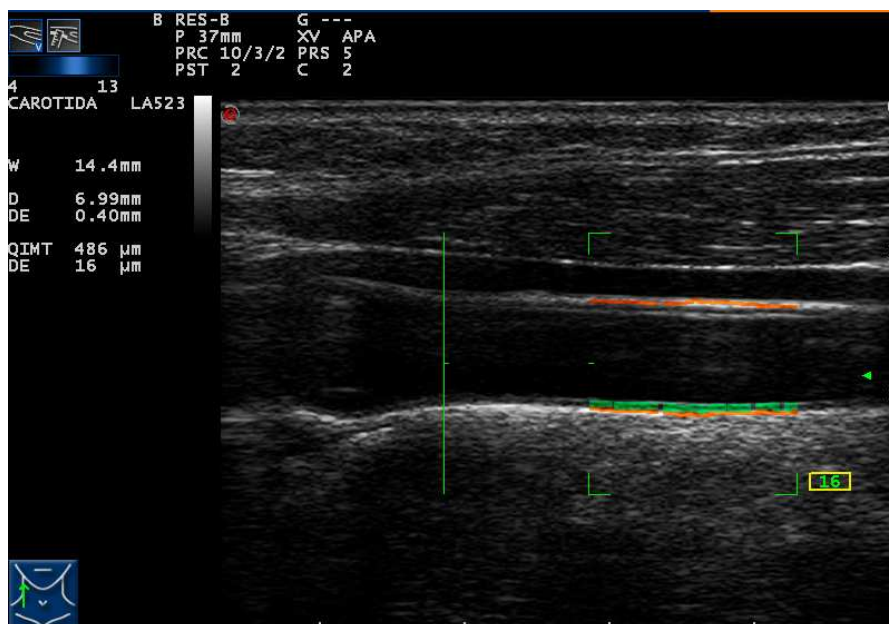


Figura 3. Imagen ecográfica en escala de grises en la que se observa la medición automática del GIM carotídeo mediante radiofrecuencia.

Los valores de normalidad del GIM deberán adaptarse al tipo de aparato y a la población en la que se realicen las determinaciones. Si existieran placas en el segmento de medida, el informe debe recoger su existencia según lo recomendado.

TABLA SCORE CALIBRADA PARA ESPAÑA

RIESGO ESTIMADO DE MORTALIDAD CARDIOVASCULAR EN 10 AÑOS, PARA VALORES ESPECÍFICOS DE PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA, COLESTEROL TOTAL, SEGÚN HÁBITO TABÁQUICO, GÉNERO Y EDAD

