



ATEROSCLEROSIS SUBCLÍNICA EN LA ARTRITIS REUMATOIDE. TÉCNICAS NO INVASIVAS DE DETECCIÓN

JUAN BELTRÁN FABREGAT

Sección de Reumatología. Hospital General de Castellón. Castellón. España.

RESUMEN

La artritis reumatoide y la aterosclerosis comparten mecanismos inflamatorios subyacentes similares, por lo que se sospecha que en los pacientes con artritis reumatoide existe una aterosclerosis acelerada. Este proceso explicaría la mayor incidencia de acontecimientos cardiovasculares que conducen a una morbilidad y una mortalidad mayores en pacientes sobre todo seropositivos para el factor reumatoide y otros factores de mal pronóstico. Estos hechos son independientes de otros factores de riesgo cardiovascular, por lo que conviene detectar precozmente el estado de las arterias de los pacientes con artritis reumatoide; así, se revisan las principales técnicas no invasivas, fundamentalmente ecográficas, que detectan subclínicamente la aterosclerosis. Se analizan los estudios que miden la elasticidad, la compliancia y la rigidez de las arterias mediante el análisis de la onda del pulso, la disfunción endotelial y el engrosamiento de la íntima-media de la arteria carótida común realizados en pacientes con artritis reumatoide y que abren una nueva vía de investigación para la prevención y el tratamiento de esta manifestación extraarticular de la artritis reumatoide.

Palabras clave: Artritis reumatoide. Aterosclerosis. Técnicas no invasivas.

ABSTRACT

Rheumatoid arthritis and atherosclerosis share of a similar subjugent inflammatory mechanisms. It is suggested that an accelerated atherosclerosis is present in patients with rheumatoid arthritis. This process could explain the elevated incidence of cardiovascular events that bring to high morbidity and mortality of patients with rheumatoid arthritis, above all, seropositive patients with other additional factors of severe prognosis. These facts are independent of other cardiovascular risk factors, however, it is convenient to study as soon as possible the arteries of patients with rheumatoid arthritis. Non invasive techniques, as ultrasonographic examination, are reviewed. In addition, the studies of elasticity, compliance and stiffness of arteries by pulse wave analysis, the endothelial dysfunction and the thickness of the arterial intima-media of the common carotid artery of patients with rheumatoid arthritis are analysed. This new tools are excellent to prevent and cure this new extraarticular manifestation of rheumatoid arthritis which remained open.

Key words: Rheumatoid arthritis. Atherosclerosis. Non invasive techniques.

ATEROSCLEROSIS E INFLAMACIÓN

Está establecido que los marcadores sistémicos de inflamación, incluso en valores más bajos que los observados en la artritis reumatoide (AR), son predictores independientes de acontecimientos cardiovasculares, como la enfermedad coronaria¹. Este concepto de aterogenia inflamatoria es consistente con la composición de las placas de lesiones coronarias inestables, con abundantes moléculas inflamatorias y células inmunes que actúan erosionando la capa de colágeno y separando material ateromatoso de la placa desde la sangre. Estos cambios tienen cierta semejanza con la sinovitis inflamatoria de la AR².

Así, por ejemplo, se ha intentado explicar la relación de sinovitis con aterosclerosis de una forma esquemática de la siguiente manera: desde el tejido sinovial –localización primaria de la lesión de la AR–, diversas citocinas se estimulan y pueden liberarse en la circulación sistémica, con lo que pueden alterar a distancia la función de diferentes tejidos, incluyendo el tejido adiposo, el músculo esquelético, el hígado y el endotelio vascular, y generar un espectro de cambios proaterogénicos que incluyen la resistencia a la insulina, dislipemia característica, efectos prooxidativos así como disfunción y daño endotelial³.

MORTALIDAD Y MORBILIDAD CARDIOVASCULAR EN LA ARTRITIS REUMATOIDE

La AR es una enfermedad crónica inflamatoria de larga evolución, de etiología desconocida, que produce discapacidad, y disminuye la calidad y la esperanza de vida⁴. Las enfermedades cardiovasculares son responsables de casi la mitad de los fallecimientos, tanto en la AR como en la población general; sin embargo, la tasa estandarizada de mortalidad suele ser más elevada en la AR.

Así, en un estudio realizado en Suecia se encontró una tasa estandarizada de mortalidad en ambos sexos de 1,57, tanto para el conjunto de enfermedades cardiovasculares (1,46) como para la cardiopatía isquémica (1,54), fundamentalmente en los pacientes seropositivos⁵.

De forma similar, en una cohorte de inyección en el Reino Unido se ha comprobado que la tasa estandarizada de mortalidad cardiovascular en 1.236 pacientes con poliartritis inflamatoria precoz es de 1,34 en los varones y de 2,02 en las mujeres, seropositivos para factor reumatoide en el estudio basal⁶.

Por otra parte, en otros estudios de cohorte de inyección no se ha encontrado una mayor tasa de mortalidad cardiovascular⁷⁻¹⁰. Parece, sin embargo, que el exceso de mortalidad cardiovascular existe en la AR establecida y que estaría confirmado en los primeros años de las poliartritis inflamatorias con factor reumatoide positivo.

Si la mortalidad cardiovascular se incrementa en la AR, es lógico pensar que también existirá una mayor morbilidad cardiovascular, aunque los estudios se hallan centrados en pacientes derivados a centros de referencia terciarios⁵. No obstante, en un trabajo reciente, como dato de interés, se estudia la incidencia de afección cardiovascular en 236 pacientes con AR, seguidos durante un año, con la inclusión de factores de riesgo cardiovasculares y los comparan con un grupo control de un estudio epidemiológico de aterosclerosis y enfermedades cardiovasculares, seguidos durante 8 años. El resultado, que comprobaron después de ajustar los riesgos cardiovasculares usando la regresión de Poisson para edad, sexo, estatus de fumador, diabetes mellitus, hipercolesterolemia, presión arterial sistólica

e índice de masa corporal, fue un aumento de la incidencia de enfermedades cardiovasculares, con un riesgo relativo (RR) de 3,17 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,33-6,36) en el grupo de AR; lo más llamativo es que estos resultados son independientes de los factores de riesgo tradicionales¹¹.

Por último, un trabajo analizó una cohorte prospectiva muy amplia, de 114.342 mujeres, entre las cuales había 527 con AR libres de enfermedades cardiovasculares, en 1976, y confirmó que el riesgo de infarto de miocardio en mujeres con AR fue de 2,0 (IC del 95%, 1,23-3,29), y el de accidente cerebrovascular, de 1,48 (IC del 95%, 0,70-3,12). En AR con al menos 10 años de evolución el riesgo de infarto aumentó a 3,10 (IC del 95%, 1,64-5,87)¹².

Una excelente revisión de estos aspectos de mortalidad, morbilidad y factores de riesgo cardiovasculares en la AR hace reflexionar a los autores sobre la posibilidad de que exista una aterosclerosis acelerada en la AR y se preguntan si debe considerarse una manifestación extraarticular de ésta¹³.

Una vez abierta esta vía de investigación en los pacientes de AR cuyo control podrá mejorar la esperanza de vida, y puesto que hay una tendencia generalizada en el diagnóstico y el tratamiento tempranos de la AR, interesa conocer lo más pronto posible el estado de las arterias de nuestros pacientes. Para ello, se han validado diversas técnicas no invasivas, fundamentalmente mediante ultrasonidos, con técnicas invasivas de cribado y estudio de aterosclerosis, y se están realizando trabajos muy recientes con la finalidad de detectar antes de la aparición de los desenlaces ateroscleróticos (cardiopatía isquémica, infarto de miocardio, ictus, etc.) la presencia subclínica de aterosclerosis. Por este motivo, revisamos la aplicación de las principales técnicas no invasivas en AR, como son el análisis de la onda del pulso (AOP), la disfunción endotelial (DE) y el grosor intimomedial de la carótida (GIM_{Ca}) y otros menos estudiados.

ANÁLISIS DE LA ONDA DEL PULSO

Se realiza con los pacientes en decúbito supino, después de unos minutos de reposo, con un manguito de presión en el brazo izquierdo y un transductor de presión colocado encima de la arteria radial derecha, en la muñeca. Se introducen en el panel de



control del instrumento la edad, el sexo, la altura y el peso de cada paciente antes de las medidas automáticas del ritmo cardíaco, la presión arterial sistólica y diastólica, así como la valoración de la onda de pulso. Es una técnica en la que la "elasticidad" pequeña y grande de las arterias es estimada por el análisis de la forma de la onda del pulso en una arteria periférica. El AOP de la arteria radial es medida por el transductor o tonómetro y la distensibilidad o compliancia amplia (C_1) o pequeña (C_2) de la arteria es registrada por medio de un *software* mediante un modelo de Windkessel modificado¹⁴, una representación matemática de los componentes de la elasticidad vascular: capacidad de distensibilidad (compliancia 1 índice), distensibilidad oscilatoria o refleja (compliancia 2 índice) e inductancia y resistencia (resistencia vascular sistémica) medidas durante la fase final de la porción diastólica del ciclo cardíaco. La posición del sensor o tonómetro se ajusta para optimizar el registro de la forma de la onda. Esta técnica ha sido validada con tests invasivos de medición de la distensibilidad arterial y se ha demostrado alteración de la integridad vascular con reducción de la elasticidad en grupos de pacientes sin artritis reumatoide pero con factores de riesgo cardiovasculares, hipotensión, diabetes, hábito tabáquico e insuficiencia renal¹⁵.

El aumento de la rigidez arterial medida por la velocidad de la onda del pulso se ha correlacionado con aterosclerosis coronaria¹⁶ y puede predecir la afección coronaria y la mortalidad en pacientes con hipertensión^{17,18}.

Se han realizado estudios de AOP en pequeñas muestras de pacientes con AR de: 18, 53 y 29 casos, respectivamente. En el primero, de 18 casos frente a 18 controles, se observa una disminución de la distensibilidad en la compliancia de la arteria tanto en la grande como en la pequeña (C_1 y C_2). La correlación inversa entre la compliancia refleja u oscilatoria y el índice modificado de Sharp, que valora las erosiones óseas, sugiere que la inflamación crónica desempeña un papel en la aterosclerosis asociada a la AR. En el mismo estudio se evaluó la función endotelial sin encontrar diferencias entre casos y controles. La serie estaba compuesta por AR seropositivas, erosivas, de larga evolución y tratadas con fármacos modificadores de la enfermedad. No había diferencia en cuanto a factores de riesgo de aterosclerosis entre los casos y los controles, y los pacientes tenían menos de 55 años¹⁹.

En un segundo trabajo, transversal de casos y controles de 53 AR (15 con enfermedad coronaria y 38 sin ella), con una serie de control emparejada 1:1 por edad, sexo y afección isquémica coronaria, se valoraron como factores de riesgo vasculares la proteína C reactiva (PCR), las moléculas de adhesión celular 1 (SICAM-1) y los valores de amiloide sérico A (SAA), y se encontró una elasticidad arterial C_1 y C_2 significativamente menor y una resistencia vascular sistémica elevada en los pacientes con AR. Estos datos se correlacionan inversamente con los marcadores de inflamación y fueron independientes de los factores de riesgo convencionales²⁰.

Por último, un tercer estudio investigó el efecto de una estatina en una serie de 29 pacientes con AR de larga evolución, con moderada actividad, en los que se midieron marcadores séricos inflamatorios, valores de lípidos, DAS y un índice Alx, que mide la rigidez arterial por el AOP, calculado por la diferencia entre el segundo y el primer pico sistólicos, expresada como porcentaje de la presión del pulso. Estas mediciones se realizaron basalmente y después de 12 semanas con 20 mg diarios de atorvastatina, y se observó una mejoría significativa en la reducción de la rigidez arterial, sobre todo en los pacientes con mayor actividad de la enfermedad. Hubo, asimismo, una disminución del colesterol total y del ligado a lipoproteínas de baja densidad (cLDL), sin observarse cambios en los marcadores de inflamación²¹. De estos 3 artículos se desprende que:

- La compliancia (distensibilidad) arterial está reducida en los pacientes con AR, *per se*, más que en relación con otros factores de riesgo cardiovasculares.
- Puede ser una medida más sensible que la medición de la disfunción endotelial, aunque esto último no se ha demostrado en otros estudios.
- La rigidez arterial puede ser, en cierto modo, mejorada con fármacos, como se ha estudiado con estatinas.

DISFUNCIÓN ENDOTELIAL

La medición de la función endotelial se realiza mediante el estudio de la dilatación arterial mediada por flujo o vasodilatación dependiente del endote-

lio (VDE) o tras la administración de nitratos o vasodilatación independiente del endotelio (VID). Se utiliza un ecógrafo de alta resolución modo B, y existe una guía para su evaluación²². En síntesis, las medidas se realizan en posición de decúbito supino en el brazo no dominante después de 10-20 min en reposo, en un cuarto oscuro con una temperatura de 22 °C. Se localiza la arteria braquial y se explora longitudinalmente justo por encima del pliegue antecubital usando una sonda de 7,5 o 10 mHz. El diámetro de la arteria braquial es medido coincidiendo con la onda R del electrocardiograma (ECG), en la interfaz entre la media y la adventicia de las paredes anterior y posterior. Se debe optimizar para identificar la luz vascular y los interfaces de las paredes vasculares y no se modifican durante el examen. La hiperemia es inducida por la hinchazón de un manguito de presión (12,5 cm de ancho) a 230-250 mmHg durante 4 min en la parte más proximal del brazo. La medida del diámetro arterial es repetida a los 45 y los 60 s después de deshinchar bruscamente el manguito. Los trazados y las imágenes suelen ser leídos por un investigador a ciegas que no conoce los datos clínicos de los sujetos ni la secuencia temporal. El promedio de las 3 mediciones, basal y posthiperemia, es utilizado para el análisis. La VDE se expresa como el aumento relativo del diámetro arterial durante la hiperemia y definido como:

$$\text{VDE} = (\text{diámetro posthiperémico} - \text{diámetro basal}) / \text{diámetro basal} \times 100.$$

El flujo sanguíneo es medido como área transversal arterial ($\pi \times r^2$), tiempo medio velocidad Doppler corregido por el ángulo.

Para medir la VID, tras un descanso de unos 10 min, cuando la arteria vuelve a su situación basal, se administran, por ejemplo, 300 mg de solinitrina y 4 min después se observa la nueva dilatación de la arteria. El cambio porcentual tras la administración de nitroglicerina se denomina VID o vasodilatación dependiente de nitroglicerina ($\text{VID} = [\text{D posnitroglicerina} - \text{D basal}] / \text{D basal} \times 100$) y está relacionado con la función del músculo liso de la arteria.

La disfunción endotelial se caracteriza por una reducción de la biodisponibilidad del óxido nítrico y es un estado temprano de la aterosclerosis²³. El flujo producido por la vasodilatación se correlaciona

con cambios obtenidos por tests invasivos de valoración de la función endotelial coronaria²⁴, y con la extensión y la gravedad de la afectación de las arterias coronarias²⁵. El empeoramiento de la función endotelial se ha observado en pacientes con riesgo coronario sin evidencia clínica de aterosclerosis²⁶.

Los estudios centrados en este aspecto han mostrado alteraciones del flujo mediado por VDE. En un trabajo inicial no se encontraron diferencias significativas del flujo comparando a 25 pacientes con AR frente a controles¹⁹.

El resto de estudios realizados muestra una alteración de la VDE en los pacientes con AR. Se trata de 2 trabajos recientes que han evaluado la VDE en la AR. Uno con pacientes de 59 años de edad media y tratados durante al menos, 5 años, y otro en pacientes jóvenes o menores de 59 años y con moderada actividad de su enfermedad.

En el primer caso, realizado en una región del norte de España, se analiza a 55 pacientes comparados con 31 controles, y se descarta a pacientes con diabetes mellitus, insuficiencia renal y enfermedad cardiovascular; se halla una VDE disminuida en los pacientes ($3,8 \pm 4,9\%$) frente a los controles ($8,0 \pm 4,5\%$), $p < 0,001$. No hubo diferencias en cuanto a la VIE, ni relación con alteraciones clínicas; no obstante, se encontró una asociación significativa de la disfunción endotelial con los pacientes con HLA-DRB1*04 positivos. En conclusión, si esto se confirma podría ser un marcador o predictor de riesgo cardiovascular²⁷.

En el estudio de pacientes más jóvenes y con baja actividad de su AR, se analizan 32 pacientes con $\text{DAS} \leq 3,2$ y sin enfermedades cardiovasculares ni factores de riesgo frente a 28 controles, y destaca cómo también en este caso se observa un deterioro de la VDE (el $3,2 \pm 1,3\%$ frente al $5,7 \pm 2,0\%$) en los controles ($p < 0,001$). Esta alteración se encuentra inversamente relacionada con los valores de LDL, de la PCR en el momento de la evaluación ecográfica y de la media de la PCR en diferentes momentos de la enfermedad²⁸.

Otros 2 trabajos con series muy cortas de pacientes han analizado el comportamiento de la VDE bajo el tratamiento con terapia biológica, en concreto infliximab, un antagonista del factor de necrosis tumoral- α , con unos resultados obtenidos muy relevan-

tes. En un trabajo se valora la respuesta en 11 pacientes con AR y elevada actividad de la enfermedad, a pesar de dosis de 25 mg semanales de metotrexato y 10 mg diarios de prednisona, realizando una medición basal y otra a las 12 semanas del tratamiento; se observa una mejoría de la VDE del $3,2 \pm 0,4\%$ al $4,1 \pm 0,5\%$ ($p = 0,018$)²⁹.

En el segundo trabajo, 7 pacientes tratados durante, al menos, 1 año con infliximab se observa una mejoría a los 2 días de la infusión, del $2,8 \pm 2,5\%$ al $9,4 \pm 5,5\%$ en VDE. Sin embargo, esta mejoría fue transitoria, puesto que a las 4 semanas de la infusión, una nueva medición mostraba un retorno a los valores basales³⁰.

Aunque son series pequeñas de pacientes y serán necesarios estudios más amplios, estos datos indican que en el caso del AOP, la presencia de una disfunción endotelial y de una aterosclerosis subclínica en la AR *per se*, relacionada fundamentalmente con marcadores de inflamación, también de pronóstico HLA D_R4, afecta tanto a pacientes jóvenes como a de más edad y abre la posibilidad de estudiar la función vascular de forma temprana y determinar la influencia de diversos tratamientos.

GROSOR INTIMOMEDIAL DE LA ARTERIA CARÓTIDA

La medida del grosor intimomedial de la arteria carótida común por ecografía de alta resolución se ha establecido como un índice clínico útil para identificar estadios tempranos de aterosclerosis³¹⁻³⁴. Asimismo, está fuertemente correlacionada con la presencia de enfermedades coronarias³⁴⁻³⁶. También se ha correlacionado con la presencia de factores de riesgo^{37,38} y con la diabetes tipo 2³⁹, la hipercolesterolemia familiar⁴⁰, la hipertensión⁴¹ y el lupus eritematoso⁴².

El GIM_{Ca} se corresponde con la anchura de la capa íntima y media de los vasos, que está formada por endotelio, tejido conectivo y músculo liso⁴³. Este es el sitio donde se depositan lípidos y se produce la formación de la placa ateromatosa⁴⁴.

Por todos estos motivos, y por ser una técnica no invasiva, cada vez se utiliza más ampliamente para valorar la aterosclerosis subclínica.

MEDICIÓN DEL GROSOR INTIMOMEDIAL DE LA ARTERIA CARÓTIDA

La medición del GIM_{Ca} se realiza mediante el uso de un ecógrafo de alta resolución modo B, utilizando generalmente una sonda de 7,5 mHz. El sujeto se coloca en decúbito supino y con el cuello extendido y el mentón girado hacia el lado contralateral de donde se realizará la exploración. Se escanean la arteria carótida común de ambos lados, el bulbo carotídeo y la porción proximal de las arterias carótidas externa e interna en 3 planos (anterior oblicua, lateral y posterior oblicua), y entonces se focalizan los interfaces requeridos para medir el grosor de la íntima media (GIM), así como cualquier área de placa focal. La placa suele definirse como una protrusión distinta clara o inequívoca de más de 1,5 mm, en la luz del vaso, o como una determinada ecogenicidad con una sombra ecogénica posterior. El GIM se mide en 3 puntos en las paredes posteriores de las arterias carótidas comunes de ambos lados⁴⁵.

Los 3 puntos que se miden son los sitios de mayor engrosamiento a una distancia de 1 cm por arriba y por abajo del sitio más engrosado. Se calcula la media de las 3 localizaciones de cada lado. Suele existir una buena reproducibilidad intra e interobservador.

Los trabajos publicados sobre esta materia cuentan con series de más número de casos que los realizados sobre el AOP o de la DE. Oscilan entre > 30 a 647 pacientes.

Los estudios iniciales muestran un GIM_{Ca} significativamente mayor en los pacientes que en los controles (tabla 1), que además está asociado a la duración de la enfermedad, el índice de Larsen, el min-HAQ, la presencia de placas ateromatosas en la carótida, la edad en el momento de la exploración y el mayor número de manifestaciones extraarticulares⁴⁶⁻⁵⁰. Por otra parte, no se ha encontrado correlación con el uso de esteroides. Otro estudio⁵¹ correlaciona el GIM_{Ca} con los valores de lípidos, las moléculas de adhesión y la AR por sí misma, y sugiere que el metotrexato podría disminuir el GIM_{Ca}. En otro estudio se analiza la relación entre la velocidad de sedimentación globular (VSG) y la PCR, marcadores de inflamación, tanto en sujetos sanos (102) como en AR (204), y el grosor de la íntima medial de la carótida común, y se encuentra que un aumento del GIM_{Ca} y de las placas de ateroma, in-

Tabla 1 >

Estudios iniciales transversales de casos y controles, medición GIM_{Ca}^a

Artritis reumatoide	Controles	GIM _{Ca} AR (mm)	GIM _{Ca} C (mm)	p	Referencia bibliográfica
39	39	0,79	0,70	0,05	Wållberg-Jonsson et al, 2001
138	94	0,641 ± 0,127	0,576 ± 0,115	0,05	Kumeda et al, 2002
53	53	0,77 ± 0,09	0,68 ± 0,14	0,001	Park et al, 2002
47	47	0,779 ± 0,164	0,699 ± 0,129	0,010	González-Junathey, 2003
40	40	0,73 ± 0,03	0,62 ± 0,03	0,03	Alkaabi et al, 2003

dependiente de la edad, el sexo y los factores de riesgo cardiovasculares, está correlacionado, tanto en controles sanos como en AR, con los marcadores de inflamación, dato importante que apoya la hipótesis de que la inflamación sistémica desempeña un papel en la aparición de aterosclerosis⁵².

Un estudio longitudinal analiza si el GIM_{Ca} aumenta con el tiempo y compara a 62 mujeres con AR con 62 controles; se realiza una medición basal y una segunda entre 18 y 36 meses después, y se observa un aumento significativo del GIM_{Ca} en las pacientes que sólo se correlacionaba con la VSG, la PCR y el aumento del marcador de resorción ósea calcio/creatina urinaria⁵³.

Por último, es importante citar un trabajo muy reciente en el que se valora la exposición a los glucocorticoides en una serie de 647 pacientes con AR, y se encuentra una asociación entre la exposición y la presencia de placas ateromatosas, sin que el aumento del GIM_{Ca} sea significativo⁵⁴. Un ejemplo interesante que se debe seguir en la evaluación de otros tratamientos, como antiinflamatorios no esteroideos (AINE), fármacos modificadores de la enfermedad y otros que puedan influir en la aterosclerosis, como las estatinas.

OTRAS EXPLORACIONES

La medición de la presión arterial tobillo-brazo, con un índice < 1,0 se considera que indica la presencia de enfermedad periférica arterial obstructiva. En un estudio se ha encontrado una asociación⁴⁹ y en otro, relacionado con el uso de esteroides, no, aunque sí se halló incompresibilidad arterial⁵⁴.

La dispersión del complejo QTD en el ECG fue mayor en los pacientes con AR y sobre todo en los expuestos a corticoides⁴⁹.

CONCLUSIÓN

Como hemos podido comprobar, en la actualidad disponemos de técnicas no invasivas capaces de sugerir la existencia de aterosclerosis subclínica. Unas miden propiedades físicas de las arterias como la elasticidad, distensibilidad y rigidez vascular; otras muestran aspectos funcionales como la disfunción del endotelio, y otras, aspectos morfológicos como el engrosamiento de la pared arterial y la presencia de placas de ateroma, principalmente en la arteria carótida común. Todas se correlacionan con las técnicas invasivas de estudio de aterosclerosis y con factores de riesgo cardiovasculares. Si estos datos se confirman ampliamente también en la AR, dispondremos de un método de evaluación del estado arterial antes de que se produzcan desenlaces como la enfermedad coronaria, el accidente cerebrovascular y la aterosclerosis periférica. Al mismo tiempo, se podrá estudiar no sólo la influencia de la propia AR *per se* sino también los tratamientos que mejoren o empeoren las características de las arterias y su función. Es importante que se estén realizando estudios iniciales en España, y de la misma forma que el reumatólogo está mentalizado para prevenir y tratar la gastropatía por AINE o la osteoporosis en la AR, debemos no sólo prevenir y tratar los factores de riesgo cardiovasculares clásicos, potencialmente modificables, sino que, fundamentalmente por su implicación clínica, controlar precozmente el proceso inflamatorio que acompaña a la AR.

AGRADECIMIENTO

Queremos expresar nuestro agradecimiento a Álex Doménech, por su inestimable colaboración en la transcripción de este manuscrito.

Bibliografía

1. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002;105:1135-43.
2. Pasceri V, Yeh ET. A tale of two diseases: atherosclerosis and rheumatoid arthritis. *Circulation*. 1999;100:2124-6.
3. Sattar N, McCarey DW, Capell H, McInnes IB. Explaining how "High-grade" systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid Arthritis. *Circulation*. 2003;108:2957-63.
4. Cobb S, Anderson F, Bayer W. Length of life and cause of death in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 1953;249:553-6.
5. Wällberg-Jonsson S, Öhman ML, Rantapää-Dahlqvist S. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with seropositive rheumatoid arthritis in northern Sweden. *J Rheumatol*. 1997;24:445-51.
6. Goodson NJ, Wiles NJ, Lunt M, et al. Mortality in early inflammatory polyarthritis. *Arthritis Rheum*. 2002;46:2010-9.
7. Riise T, Jacobsen BK, Gran JT, et al. Total mortality is increased in rheumatoid arthritis: A 17-year prospective study. *Clin Rheumatol*. 2001;20:123-7.
8. Lindqvist E, Eberhardt K. Mortality in rheumatoid arthritis patients with disease onset in the 1980s. *Ann Rheum Dis*. 1999;58:11-4.
9. Kroot EJA, van Leeuwen MA, van Rijswijk MH, et al. No increased mortality in patients with rheumatoid arthritis: up to 10 years of follow-up from disease onset. *Ann Rheum Dis*. 2000;59:954-8.
10. Sokka T, Mottonen T, Hannonen P. Mortality in early "saw-tooth" treated rheumatoid arthritis patients during the first 8-14 years. *Scandinavian J Rheumatol*. 1999;28:282-7.
11. Rincon ID, Williams K, Stern MP, et al. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis not explained by traditional cardiovascular risk factors. *Arthritis Rheum*. 2001;44:2737-48.
12. Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB, Cannuscio CC, Mandl LA, Manson JE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation*. 2003;107:1297-301.
13. Van Doornum S, McColl G, Wicks IP. Accelerated atherosclerosis: an extraarticular feature of rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum*. 2002;46:862-73.
14. Watt TB Jr, Burrus CS. Arterial pressure contour analysis for estimating human vascular properties. *J Appl Physiol*. 1976;40:171-6.
15. Glasser SP. On arterial physiology, pathophysiology of vascular compliance, and cardiovascular disease. *Heart Dis*. 2000;2:375-9.
16. Van Popele NM, Grobbee DE, Bots ML, Asmar R, Topouchian J, Reneman RS, et al. Association between arterial stiffness and atherosclerosis: the Rötterdam Study. *Stroke*. 2001;32:454-60.
17. 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;37:1236-41.
18. 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;39:10-5.
19. Van Doornum S, McColl G, Jenkins A, Green DJ, Wicks IP. Screening for atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis: comparison of two in vivo tests of vascular function. *Arthritis Rheum*. 2003;48:72-80.
20. Wong M, Toh L, Wilson A, et al. Reduced arterial elasticity in rheumatoid arthritis and the relationship to vascular disease risk factors and inflammation. *Arthritis Rheum*. 2003;48:81-9.
21. Van Doornum S, McColl G, Wicks IP. Atorvastatin reduces arterial stiffness in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:1571-5.
22. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilatation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:257-65.
23. Joannides R, Haefeli WE, Linder L, Richard V, Bakkali EH, Thüillez C, et al. Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo. *Circulation*. 1995;91:1314-9.
24. Takase B, Uehata A, Akima T, Nagai T, Nishioka T, Hamabe A, et al. Endothelium-dependent flow-mediated vasodilatation in coronary and brachial arteries is suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1998;82:1535-9, A7-8.
25. Neunteufl T, Katzenschlager R, Hassan A, Klaar U, Schwarzbacher S, Glogar D, et al. Systemic endothelial dysfunction is related to the extent and severity of coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 1997;129:111-8.
26. Campuzano R, Moya JL, García-Lledó A, et al. Asociación de la disfunción endotelial y el grosor mediointimal carotídeo con los factores de riesgo coronario en pacientes sin evidencia clínica de aterosclerosis. *Rev Esp Cardiol*. 2003;56:546-54.
27. González-Junátey C, Testa A, García-Castelo A, García-Porrúa C, Llorca J, Vidan J, et al. HLA-DRB1 status influences endothelial dysfunction in long-term treated patients with rheumatoid arthritis. *Am J Med*. 2003;114:647-52.
28. Vaudo G, Marchesi S, Gerli R, et al. Endothelial dysfunction in young patients with rheumatoid arthritis and low disease activity. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:31-5.
29. Hürlimann D, Forster A, Noll G, Enseleit F, Chenevard R, Distler O, et al. Anti-tumor necrosis factor- α treatment improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis. *Circulation*. 2002;106:2184-7.
30. González-Juanatey C, Testa A, García Castelo A, et al. Active but transient improvement of endothelial function in rheumatoid arthritis patients undergoing long-term treatment with anti-tumor necrosis factor α -antibody. *Arthritis Care Res*. 2004;51:447-450.
31. Salonen R, Salonen JT. Progression of carotid atherosclerosis and its determinants: a population-based ultrasonography study. *Atherosclerosis*. 1990;81:33-40.
32. Kawamori R, Yamasaki Y, Matsushima H, Nishizawa H, Nao K, Hougaku H, et al. Prevalence of carotid atherosclerosis in diabetic patients: ultrasound high-resolution B-mode imaging on carotid arteries. *Diabetes Care*. 1992;15:1290-4.
33. Yamasaki Y, Kawamori R, Matsushima H, Nishizawa H, Kodama M, Kajimoto Y, et al. Atherosclerosis in carotid artery of young IDDM patients monitored by ultrasound high-resolution B-mode imaging. *Diabetes*. 1994;43:634-9.
34. Wofford J, Kahl F, Howard G, McKinney W, Toole J, Crouse JI. Relation of extent of extracranial carotid artery atherosclerosis as measured by B-mode ultrasound to the extent of coronary atherosclerosis. *Arterioscler Thromb*. 1991;11:1786-94.
35. Lekakis JP, Papamichael CM, Cimponeriu AT, Stamatielopoulou KS, Papaioannou TG, Kanakakis J, et al. Atherosclerotic changes of extracoronary arteries are associated with the extent of coronary atherosclerosis. *Am J Cardiol*. 2000;85:949-52.
36. Simons PC, Algra A, Bots ML, Grobbee DE, Van der Graaf Y. Common carotid intima-media thickness and arterial stiff-

- ness: indicators of cardiovascular risk in high-risk patients. The SMART Study (Second Manifestations of Arterial disease). *Circulation*. 1999;100:951-7.
37. Bots ML, Hofman A, De Jong PT, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness as an indicator of atherosclerosis at other sites of the carotid artery. The Rotterdam Study. *Ann Epidemiol*. 1996;6:147-53.
 38. Heiss G, Sharrett AR, Barnes R, Chambless LE, Szklo M, Alzola C. Carotid atherosclerosis measured by B-mode ultrasound in populations: associations with cardiovascular risk factors in the ARIC study. *Am J Epidemiol*. 1991;134:250-6.
 39. Pujia A, Gnasso A, Irace C, Colonna A, Mattioli PL. Common carotid arterial wall thickness in NIDDM subjects. *Diabetes Care*. 1994;17:1330-6.
 40. Wendelhag I, Wiklund O, Wikstrand J. On quantifying plaque size and intima-media thickness in carotid and femoral arteries: comments on results from a prospective ultrasound study in patients with familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1996;16:843-50.
 41. Arnett DK, Tyroler HA, Burke G, Hutchinson R, Howard G, Heiss G; ARIC Investigators. Hypertension and subclinical carotid artery atherosclerosis in blacks and whites. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Arch Intern Med*. 1996;156:1983-9.
 42. Manzi S, Selzer F, Sutton-Tyrrell K, Fitzgerald SG, Rairie JE, Tracy RP, et al. Prevalence and risk factors of carotid plaque in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1999;42:51-60.
 43. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation*. 1986;74:1399-406.
 44. Salonen JT, Salonen R. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb*. 1991;11:1245-9.
 45. Handa N, Matsumoto M, Maeda H, Hougaku H, Kamada T. Ischemic stroke events and carotid atherosclerosis. Results of the Osaka Follow-up Study for Ultrasonographic Assessment of Carotid Atherosclerosis (the OSACA Study). *Stroke*. 1995;26:1781-6.
 46. Wållberg-Jonsson S, Backman C, Johnson O, Karp K, Lunsström E, Sundqvist KG, et al. Increased prevalence of atherosclerosis in patients with medium term rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2001;28:2597-602.
 47. Park YB, Ahn CW, Choi HK, Lee SH, In BH, Lee HC, et al. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: morphologic evidence obtained by carotid ultrasound. *Arthritis Rheum*. 2002;46:1714-9.
 48. Kumeda Y, Inaba M, Goto H, Nagata M, Henmi Y, Furumitsu Y, et al. Increased thickness of the arterial intima-media detected by ultrasonography in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2002;46:1489-97.
 49. Alkaabi JK, Ho M, Levinson R, et al. Rheumatoid arthritis and macrovascular disease. *Rheumatology*. 2003;42:292-7.
 50. González-Juanatey C, Llorca J, Testa A, Revuelta J, et al. Increased prevalence of severe subclinical atherosclerotic findings in long-term treated rheumatoid arthritis patients without clinically evident atherosclerotic disease. *Medicine*. 2003;82:407-13.
 51. Wållberg-Jonsson S, Öhman M-L, Rantapää-Dahlqvist S. Which factors are related to the presence of atherosclerosis in rheumatoid arthritis? *S and J Rheumatol*. 2004;33:373-9.
 52. Del Rincón I, Williams K, Stern MP, Freeman GL, O'Leary DH, Escalante A. Association between carotid atherosclerosis and markers of inflammation in rheumatoid arthritis patients and healthy subjects. *Arthritis Rheum*. 2003;48:1833-40.
 53. Nagata-Sakurai M, Inaba M, Goto H, et al. Inflammation and bone resorption as independent factors of accelerated arterial wall thickening in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2003;48:3061-7.
 54. Del Rincón I, O'Leary DH, Haas RW, Escalante A. Effect of glucocorticoids on the arteries in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2004;50:3813-22.