

MARCADORES SUBCLÍNICOS DE ATEROSCLEROSIS Y FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN ARTRITIS TEMPRANA.

SUBCLINICAL MARKERS OF ATHEROSCLEROSIS AND CARDIOVASCULAR RISK FACTORS IN EARLY ARTHRITIS

MARCADORES SUBCLÍNICOS DE ATEROSCLEROSE E FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR NA ARTRITE PRECOCE.

¹Asbert P, ^{1,2,5}Gobbi C, ¹Alba P, ³Resk J, ⁴Dotto G, ³Cuvertino E, ²Pepe, G, ²Salica D, ¹Albiero E, ²Martínez F

1 Unidad de Reumatología del Hospital Córdoba;

2 Cátedra de Clínica Médica I Hospital Córdoba;

3 Centro de Ecografías Dr. Cuvertino;

4 Servicio de Laboratorio del Hospital Córdoba

5 Email de contacto: carlaandregobbi@hotmail.com

Conceptos clave:

La Aterosclerosis es la causa más común de morbimortalidad en las enfermedades inflamatorias, especialmente la artritis reumatoide. En el siguiente trabajo intentamos demostrar si la aterosclerosis subclínica está presente en las etapas tempranas de la artritis, con el pensamiento racional que mejorando esta condición, también se logrará mejorar la calidad y sobrevida de los pacientes con artritis reumatoide.

Recibido: 2018-10-13 Aceptado: 2019-05-10

DOI: <http://dx.doi.org/10.31053/1853.0605.v76.n3.21610>



© Universidad Nacional de Córdoba

Resumen:

La mortalidad por Enfermedad cardiovascular (ECV) está incrementada en artritis reumatoide, no explicado por factores de riesgo cardiovascular (FRCV) tradicionales, sugiriendo un rol de la inflamación. Este proceso ocurriría tempranamente. Los marcadores ecográficos de aterosclerosis subclínica (AS), como rigidez de la pared arterial medida en bulbo carotídeo y carótida común y presencia de placas ateroscleróticas están estrechamente relacionados con ECV.

Objetivo: Evaluar marcadores de AS ecográficos y FRCV en Artritis temprana (AT).

Se realizó un estudio de casos y controles. Los casos fueron pacientes con AT, definida por 3 articulaciones inflamadas con menos de 1 año de evolución, atendidos consecutivamente desde enero de 2011 a mayo de 2013, apareados con controles sanos, por sexo, edad y FRCV (Hipertensión Arterial, Diabetes mellitus, ECV -IAM y ACV-, Tabaquismo, Dislipemia, antecedentes familiares de ECV). Tomamos datos demográficos, FRCV, ecografía carotídea midiendo rigidez de pared en Arteria Carótida Común (ACC) y en Bulbo Carotídeo (BC) y presencia de placas ateroscleróticas, laboratorio: colesterol, LDL, HDL, triglicéridos en mg%, Proteína C Reactiva (PCR), eritrosedimentación (VSG), anticuerpos anti péptido citrulinado (ACCP), Factor reumatoideo (FR), anticuerpos antinucleares (ANA). La actividad de AT se midió por DAS 28, considerando alta actividad (AAE) 5,1; moderada (MAE) desde 5,1 a 3,2; y baja (BAE) < 3,2. Estadística: Se usaron test U de Mann-Whitney y chi-cuadrado, $p < 0,05$ fue significativo. Resultados: 25 mujeres, 5 hombres con mediana de edad de 46 años (DS 16,08) y 30 controles fueron incluidos. El promedio de DAS 28 fue 4, 8 \pm 1,8; 47%, tuvieron AAE, 33% MAE y 20% BAE. Ambos grupos tuvieron similares valores cIMT ACC (0, 57 \pm 0,10 mm vs 0,58 \pm 0,15 mm, respectivamente, $P = 0,82$) y cIMT CB (0,67 \pm 0,18mm vs 0,62 \pm 0,15 mm respectivamente, $P=0,47$). No hubo placas carotídeas. Las medianas de colesterol total fue 181,5 vs 183,5 ($p:0,35$); triglicéridos 99 vs 92,5 ($p:0,68$); HDL 54,5 vs 52,5 ($p:0,91$) y LDL 105 vs 110 ($p = 0,27$) en AT y controles respectivamente. El cIMT CCA y CB no tuvieron relación con RF, ACCP, CRP, DAS 28 ni tabaquismo (NS). No hubo diferencia en el resto de FRCV

Conclusiones: No se encontraron marcadores ecográficos AS, ni diferencias en FRCV. Este proceso ocurriría posteriormente.

Palabras claves: artritis; aterosclerosis; ultrasonido; ecografía; artritis reumatoide

Abstract:

Background: Mortality from cardiovascular disease (CVD) is increased in rheumatoid arthritis, not explained by traditional cardiovascular risk factors (CVRF), suggesting a role of inflammation. This process would occur early. The common sonographic markers of subclinical atherosclerosis (SA), are increased carotid intima-media thickness (cIMT) or the presence of carotid atherosclerotic plaque and they are closely related to CVD.

Aims: To evaluate sonographic markers and cardiovascular risk factors in early Arthritis (EA).

A case control study of patients with EA, defined by 3 joints swollen with <1 year of evolution, served consecutively from January 2011 to may 2013, matched with healthy controls, by sex, age and cardiovascular risk factors (hypertension, diabetes mellitus, cardiovascular disease -IAM and ACV, dyslipidemia, family history of CVD) was conducted. We studied demographics data, cardiovascular risk factors, carotid ultrasound measuring increased cIMT or the presence of carotid atherosclerotic plaque in Common Carotid Artery (CCA) and Carotid Bulb (BC), laboratory test that included cholesterol, LDL, HDL, triglycerides in mg%, C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR), anti citrullinated peptide (ACCP), rheumatoid factor (RF), antinuclear antibodies (ANA). EA activity was measured by DAS 28, considering high disease activity (HDA) 5.1; moderate (MDA) from 5.1 to 3.2; and low (LDA) <3.2. Statistics: test Mann-Whitney and chi-square were used, $p < 0.05$ was significant. Results: 25 women, 5 men, average age 43 years (DS 14.7) and 30 controls were included. The average DAS 28 was 4, 8 \pm 1. 8; 47% had HDA, 33%MDA and 20%BDA. Both groups had similar values cIMT CCA (0, 57 \pm 0.10 mm vs. 0.58 \pm 0.15 mm, respectively, $P = 0.82$) and cIMT BC (0.18mm \pm 0.67 vs 0.62 \pm 0.15 mm respectively, $P = 0.47$). There were no carotid plaques. The median total cholesterol was 181,5 vs 183,5 ($p = 0.35$); triglycerides 99 vs 92,5 ($p = 0.68$); HDL 54,5 vs 52,5 ($p = 0.921$) and LDL 105 vs 110 ($p = 0.27$) in EA and controls respectively. The cIMT CCA and CB were not related to RF, ACCP, CRP, DAS 28 and smoking (NS). There was no difference in other cardiovascular risk factors

Conclusions: Ultrasound evidence of atherosclerosis subclinical markers was not found in this study, suggesting that this process may occur after a year of diagnosis.

Keywords: arthritis; atherosclerosis; ultrasound; ultrasound; rheumatoid arthritis; ultrasound

Resumo:

A mortalidade por doenças cardiovasculares (DCV) aumenta na artrite reumatóide, não explicado pelos fatores de risco cardiovasculares tradicionais (FRCV), sugerindo um rolo de inflamação. Esse processo ocorreria cedo. O Marcadores ultrassonográficos da aterosclerose subclínica (AS), como a rigidez da parede arterial medida no bulbo carotídeo e carótida com placas. Estão intimamente relacionados com doenças cardiovasculares.

Objetivo: avaliar os marcadores de ultrassonografia AS e FRCV na artrite precoce (AP). Um estudo de caso e controles foram conduzidos. Os casos foram pacientes com AP definidos por 3 articulações inflamadas com menos de 1 ano de evolução, compareceu consecutivamente de 2011 a maio de 2013, aparado com controles saudável, por sexo, idade e FRCV (hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, DCV-IAM e ACV, tabagismo, dislipidemia, história familiar de DCV. Nós pegamos dados demográficos, FRCV, ultrassonografia carótida medindo a rigidez da parede na artéria carótida (ACC) e o bulbo carotídeo (BC) e a presença de placas ateroscleróticas, laboratório: colesterol, LDL, HDL, triglicéridos em mg%, proteína C-reativa (PCR), eritrosedimentação (VSG), anticorpos anti-péptidos citrulinados

(ACCP), Factor reumatóide (RF), anticorpos antinucleares (ANA). Atividade de AP mediada por DAS 28, considerando alta atividade (AAD) 5,1; moderada (MAD) de 5,1 a 3,2; e baixo (BAD) <3,2. Estatística: se for utilizado o teste U de Mann-Whitney e qui-quadrado, p <0,05 foi resultados significativos. Resultados: 25 mulheres, 5 homens com uma idade média de 46 anos (DS 16,08) e 30 controles foram incluídos. A média do DAS 28 foi de 4,8 ± 1,8; 47%, Eles tiveram AAD, 33% MAD e 20% BAD. Ambos tinham valores semelhantes de cIMT ACC (0,57 ± 0,10 mm versus 0,58 ± 0,15 mm, respectivamente, P = 0,82) e CIMT CB (0,67± 0,18 mm versus 0,62 ± 0,15 mm, respectivamente, P = 0,47). No centro das placas carótídeas. O a mediana do colesterol total foi de 181,5 versus 183,5 (p: 0,35); 99 triglicéridos versus 92,5 (p: 0,68); HDL 54,5 vs 52,5 (p: 0,91) e LDL 105 vs 110 (p: 0,27) em AP e controles respectivamente. CCA e CB cIMT em relação a RF, ACCP, CRP, DAS 28 ni tabagismo (NS). Nenhum hub difere do resto do FRCV

Conclusões: não há marcadores ultrassonográficos AS, não há diferenças na FRCV. Este processo ocorreria mais tarde.
Palavras-chave: artrite; aterosclerose; ultrassonografia; ultrassonografia; artrite reumatóide

Introducción

Muchas enfermedades reumáticas autoinmunes se asocian con altos índices de morbi-mortalidad cardiovascular primariamente debido a aterosclerosis acelerada, que puede preceder la aparición de enfermedad clínica (1,2).

La artritis reumatoide (AR) es la artropatía inflamatoria más frecuente a nivel mundial, con una prevalencia de 0.5–1.0% en países industrializados. Su incidencia anual es altamente variable (12 a 1.200 por 100.000 habitantes) y es dependiente de una variedad de factores incluyendo sexo, etnicidad y edad. Es una patología compleja, multiorgánica, crónica con una base autoinmune, siendo tres veces más frecuente en mujeres que en hombres(3). Puede dañar virtualmente cualquier tejido extra articular debido al estado inflamatorio sistémico (4).

AR y aterosclerosis son dos enfermedades inflamatorias estrechamente ligadas (4-6). Pacientes con artritis de larga data tienen más aterosclerosis que aquellos de igual edad pero de inicio de enfermedad más reciente, sugiriendo que la aterosclerosis se acelera luego del inicio de AR (7). Así mismo la Enfermedad cardiovascular (ECV) es la principal causa de mortalidad en AR (20-50%) (4-9); de forma prematura comparada con población general (5-8,10).

Estos datos no se pueden explicar completamente por factores de riesgo tradicionales, como obesidad, dislipemia, síndrome metabólico, hipertensión, diabetes tipo 2, sedentarismo, edad avanzada, sexo masculino, antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular, y tabaquismo; sugiriendo que la inflamación sistémica que caracteriza a la Artritis Reumatoide puede acelerar la aterosclerosis, y jugar un rol en todos los estadios de la misma (5-8,10-15); incluso las manifestaciones extraarticulares severas han sido asociadas con el aumento de riesgo de eventos cardiovasculares (10,11,16-18).

No se conoce exactamente la prevalencia de aterosclerosis preclínica en estos pacientes comparados con población general. Una forma de evaluar la presencia y extensión de aterosclerosis es la ecografía doppler carotídea, la cual presenta una fuerte correlación con aterosclerosis coronaria (11,19). Como resultado, en la población general, el aumento en la medición del espesor de intima-media carotídea (cIMT) y presencia de placas carotídeas por ecografía doppler, es considerado marcador de aterosclerosis generalizada y ha sido establecido como índice útil para estratificación del riesgo cardiovascular y para identificar estadios subclínicos de aterosclerosis (11,19-23).

Por todo lo expuesto anteriormente, el aumento de la morbilidad cardiovascular observada en pacientes con AR puede ser el resultado de aterosclerosis acelerada (24). La detección temprana de aterosclerosis es de primordial importancia para reducir la

incidencia de complicaciones cardiovasculares observadas en pacientes con AR.

Mientras que muchos estudios han demostrado aterosclerosis subclínica en AR establecida, ya sea por aumento del cIMT o presencia de placa, pocos estudios lo evaluaron en artritis reumatoide temprana, ninguno lo ha evaluado en artritis temprana (AT).

Objetivos

Determinar la presencia de marcadores de aterosclerosis subclínica en pacientes con artritis temprana (AT) comparándolas con un grupo control.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio de casos y controles en pacientes con Artritis Temprana (AT) que realizaron consulta al servicio de Reumatología Hospital Córdoba desde mayo de 2011 a mayo de 2013.

Los criterios de inclusión fueron: edad mayor de 18 años y diagnóstico de AT definida como compromiso igual o mayor a 3 articulaciones de menos de 1 año de evolución. El grupo control está compuesto por pacientes voluntarios sanos, sin artritis, de la misma zona geográfica, apareados por sexo, edad y factores de riesgo cardiovascular como hipertensión, diabetes y tabaquismo.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación del Hospital Córdoba y contó con un subsidio Secyt de la Facultad de Ciencia Médicas, UNC

Se recolectaron datos demográficos (edad y sexo), antecedentes hereditarios de ECV (ACV o IAM en familiares de primer grado menores de 65 años) y datos clínicos. Se indagó sobre factores de riesgo cardiovascular. La Hipertensión (HTA) fue definida acorde a la definición del Séptimo Reporte (25), Diabetes Mellitus (DBT): acorde a los criterios de ADA (26). La enfermedad Cardiovascular (ECV) fue definida por la presencia de Accidente Cerebrovascular (ACV), (27) y Cardiopatía Isquémica (CI) (28). La definición de Tabaquismo (TBQ) se evaluó acorde a las recomendaciones de SEPAR (29), el diagnóstico de dislipemia (DLP) según los criterios del ATP III (30).

En el examen físico se evaluó el recuento de articulaciones inflamadas y dolorosas, el peso y la talla y se determinó índice de masa corporal (IMC) acorde a la clasificación de la OMS (31).

Los análisis de laboratorio realizados fueron: Colesterol total, LDL, HDL, triglicéridos, glucemia todas en mg / dl, VSG (mm/h), anticuerpos anti-CCP, Factor Reumatoideo y Anticuerpos Antinucleares.

La actividad de la enfermedad se determinó por el índice Disease Activity Score (DAS-28) (32,33)

Definiendo Alta Actividad de la enfermedad DAS mayor a 5,1; Moderada Actividad 3,2 a 5; Baja Actividad menor a 3,2; Remisión menor a 2,6; debido al n reducido de casos y controles para su análisis estadístico se los agrupó en: DAS 28 menor a 3,2 y mayor a 3,2.

Se determinó el riesgo coronario usando el score de Framingham⁽³⁴⁾ Ecografía carotídea: Se evaluó por ECG triggering (parte superior de la onda R) para minimizar la variabilidad dependiente de los cambios en el cIMT y el diámetro de la luz que ocurre durante el ciclo cardíaco, se evaluó presencia de placas. Se calculó un promedio de IMT en seis imágenes para cada sujeto. Relación cIMT ((izquierda + derecha)/2): medida de la rigidez de la pared carotídea en la Arteria Carótida Común (ACC) y en el Bulbo Carotídeo (BC)⁽³⁵⁾.

En adultos se puede considerar el EIM de la carótida común mayor de 0,82 mm para marcar riesgo precoz de accidente cerebrovascular y mayor de 0,87 mm para marcar riesgo precoz para todo tipo de eventos cardiovasculares⁽³⁶⁻³⁸⁾. Se utilizó como punto de cohorte para anomalía IMT mayor de 0,82 mm.

Análisis estadístico:

Para determinar la normalidad de la distribución de las variables cuantitativas se utilizó la prueba de Shapiro Wilk. *Variables Continuas:* Se analizó Media y Desvío Estándar (DS) para edad, mediana e intercuartiles para IMC, Colesterol total, Triglicéridos, HDL, LDL y VSG.

Variables Categóricas: Se analizó frecuencia relativa (porcentajes) para sexo, FR, anti CCP, anticuerpos antinucleares, antecedentes de HTA, DBT, HTA, TBQ y ACV/IAM.

Estadística inferencial: Test U de Mann-Whitney y Chi cuadrado se usó para el análisis de variables categóricas

Se consideró como nivel de significación un valor de p < 0,05.

Resultados

Se estudiaron 30 pacientes con diagnóstico de artritis temprana. (Tabla 1 y Tabla 2). Un solo paciente presento eventos cardiovasculares previos: IAM (mujer de 54 años), ninguno presentó ACV/AIT. Los FRCV se distribuían de la siguiente manera: Tabaquistas 11 pacientes (36%), 2 diabéticos (6%), 5 dislipémicos

(16,6%), 4 hipertensos (13,3%). Antecedentes familiares de factores de riesgo cardiovasculares en 20 pacientes (66,6%).

Se comparan en Tabla 3 características de pacientes y controles. El factor de riesgo CV más prevalente fue antecedente de tabaquismo, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre pacientes y controles (p:0,199).

Tabla 1: Características demográficas de casos AT

Detalle demográfico	Valor
Mujeres	25 (83%)
Hombre	5 (17%)
Edad mediana (años)	46 (DS 16.08)
Hombres edad mediana (años)	37 (DS 15.6)
Mujeres edad mediana (años)	46 (DS 16.3)

Tabla 2: Perfil analítico de laboratorio de Casos AT

Laboratorio	Valor
Eritrosedimentación (mm/h)	26 (15-37)
Hemoglobina g%	12,95 (12.2-14)
Colesterol total mg%	181,5 (153-210)
HDL colesterol mg%	54,5 (48-64)
LDL colesterol mg%	105 (80-122)
Triglicéridos mg%	99 (80-122)
Factor reumatoideo	19 (63%)
AntiCCP	28 (93%)
ANA (mayor 1:160)	8 (26,7%)
PCR (mayor a 6)	14 (46,7%)

Variables continuas expresadas en mediana y rangos intercuartiles, variables categóricas en n y porcentaje

DAS 28 promedio: 4, 8 ±1. 8 (AAE: 47%, MAE: 33%, BAE: 20%), debido al escaso número de pacientes se los dividió en pacientes con actividad alta y moderada (mayor de 3.2) y pacientes con actividad baja (menor a 3.2), siendo el primer grupo 80%.

Tabla 3: Comparación características laboratorio y factores de riesgo entre casos y controles

Variable	Pacientes n:30	IC 95%	Controles, n:30	IC 95%	Valor P
Colesterol (mg/dl)	181,5 (153-210)	167.2-209.9	183,5 (169-220)	179-211	0,35
Trigliceridos (mg/dl)	99 (80-122)	91.6-133.1	92,50 (68-138)	87.04-131.9	0.68
LDL (mg/dl)	105 (80-122)	94-120	110,00 (90-142)	104-132	0.27
HDL (mg/dl)	54,5 (48-64)	51.6-60.8	52,50 (47- 64)	51.5-61.6	0.91
IMC	23,75 (20.52-29.85)	23.2-27.1	25.59 (21.28-29.01)	24-27.6	0.45
TA sistolica	120 (110-120)	112-125	115 (100-130)	110-122	0.76
TA diatolica	80 (60-85)	66.9-76.3	60 (50-80)	63-73.4	0.32
VSG	25 (17-37)		11 (5-16)		0.0001
Antecedente TBQ	11 (36%)		7 (23%)		0.19
Antec HTA	4 (13%)		4 (13%)		0.68
Antec DBT	2 (6,6%)		3 (10%)		0.5
Antec de Dislipemia	5 (16,6%)		4 (13%)		0.5
Antec de IAM	1 (3,3%)		0		0.5
Antec ACV/AIT	0		0		-
Historia familiar de enf cardiovascular	20 (66%)		18 (60%)		0.39

Datos son presentados como mediana con rangos intercuartiles

cIMT

Cuando se comparan con controles apareados los pacientes con Artritis temprana tuvieron similares valores cIMT ACC (0, 57 ±0.10 mm vs 0,58 ± 0,15 mm, respectivamente, p = 0.82) y valores de cIMT CB (0,67 ±0,18mm vs 0,62 ±0,15 mm respectivamente, p=0,47). Al comparar los grupos caso y controles con mediciones mayores a 0,82 en todas las áreas ecográficas, tampoco hubo diferencia estadísticamente significativa, el odds ratio fue de 1,97 y risk ratio 1.35. Ningún caso ni control presentó placas carotídeas

En el grupo de los pacientes con artritis temprana el cIMT CCA y CB no tuvo relación con presencia de RF, odds ratio 0.7 (0.12-3.99) risk ratio 0.7; ACCP odds ratio 5.73 (0,53-51), CRP odds ratio 2 (0.5 a 7.9) y tabaquismo odds ratio 0,62 (0,09-3,92, risk ratio 0,69), p NS, así como tampoco se asoció a DAS 28 mayor a 3.2.

Discusión

Nuestro estudio no mostro aumento de cIMT, placa ni aterosclerosis acelerada en pacientes con artritis de reciente comienzo.

En varios estudios realizados en Artritis Reumatoide establecida, evaluaron la diferencia media entre IMT carotidea entre AR establecida y controles. En la mayoría se encontró mayor IMT carotideo estadísticamente significativo en AR en comparación con controles (17, 19, 39-58). Incluso una revisión sistemática con meta análisis de 59 estudio (4.317 pacientes con AR y 3.606 controles) tuvo resultado similares (59).

Las diferencias indican un 15% de aumento del riesgo cardiovascular, en la mayoría de los estudios. Esto no fue conformado en un estudio de del Rincón et al en Estados Unidos que no encontraron diferencias significativas (49, 57, 60)

La edad al momento del estudio y la duración de la enfermedad son factores predictivos del desarrollo de enfermedad aterosclerótica (17,42, 45, 50, 51, 53, 58). La mayor contribución de AR es en el grupo más joven, mientras que los factores de riesgo CV influyen en mayor edad (17, 42, 54).

IMT se correlaciono positivamente con marcadores inflamatorios en AR y controles, sugiriendo que la inflamación sistémica jugo un rol significativo en el desarrollo de aterosclerosis (49,52-59). El aumento del IMT se encuentra en asociación con la duración de AR y su severidad en algunos estudios (19, 39, 61), pero hay resultados conflictivos con respecto a asociación con PCR y como medida de actividad de enfermedad (17,40, 48,49)

En relación al tiempo se observó en algunos estudios que comienza en estadios tempranos de enfermedad (46,49) y en otros se observó que aumenta a mayor duración de AR (17, 48, 50, 51). Mientras que en Artritis Reumatoide Temprana, Hawani y Georgiardi estudiaron el cIMT, el segundo en pacientes sin antecedentes de eventos CV, en ambos casos el cIMT fue mayor que los controles con significancia estadística. En el segundo caso luego del tratamiento disminuyo significativamente (15,62). Södergren en su estudio no encontró signos de aterosclerosis en pacientes con diagnostico reciente de AR comparado con controles, sin embargo luego de 18 meses se encontró un aumento del cIMT significativo en AR pero no en controles (63), dicho estudio apoya nuestros hallazgos y la teoría que los cambios ateroscleróticos se producirían al menos después del primer año de artritis.

También fueron realizados estudios sobre aterosclerosis acelerada en otras enfermedades inflamatorias como Síndrome de Sjögren y lupus eritematoso sistémico.

El Síndrome de Sjögren comparte características con LES y AR puede representar un modelo interesante verificando la presencia de aterosclerosis acelerada en el 50% de los pacientes con SS primario. En el estudio de Vaudo, las pacientes tenían mayor cIMT que los controles. Los pacientes con mayor IMT tienen mayor prevalencia de leucopenia, y anticuerpos anti SSA, los cuales fueron predictores independientes de engrosamiento de arteria carótida, sugiriendo que el desorden autoinmune puede tener un rol clave en inducir aterosclerosis temprana (64).

La aterosclerosis sucede tempranamente en pacientes con LES y es un factor de riesgo independiente de los factores de riesgo tradicionales de enfermedad cardiovascular. El perfil clínico de los pacientes con LES y aterosclerosis sugiere un rol de los factores relacionados a la enfermedad en aterogénesis. En un estudio realizado por Roman, los pacientes con lupus con placa ateroscleróticas ecográficas tenían mayor edad al momento del

diagnóstico y mayor índice de daño acumulado por la enfermedad y menor uso de ciclofosfamida e hidroxicloroquina. Estos hallazgos favorecen los argumentos que sugieren que la inflamación crónica es aterogénica en esta población.

Otro estudio evaluó la prevalencia de aterosclerosis comparando SAF, LES, AR y sanos, no encontrando diferencias consistentes en cIMT, factores de riesgo tradicionales o parámetros de perfil lipídico entre los grupos (66).

Por último en estudios de pacientes con artritis psoriática, el 15,9% tenían alteraciones del cIMT. Las variables que se asociaron fueron la edad al tiempo de estudio, la circunferencia abdominal, HTA, DBT, Síndrome metabólico y no se asoció al sexo, etnia, duración de enfermedad, patrón de artritis psoriática, actividad o severidad (67).

A pesar de que nuestro trabajo tiene la limitación del escaso número de casos, es importante continuar estudiando estos aspectos ya que tendrían impacto clínico en la morbimortalidad y calidad de vida de la población.

Conclusión

En este estudio no se encontraron marcadores ecográficos de aterosclerosis subclínica en artritis temprana, sugiriendo que este proceso puede ocurrir luego de varios años del diagnóstico.

Limitaciones de responsabilidad:

La responsabilidad del trabajo es exclusivamente de los autores del presente artículo.

Fuentes de apoyo:

Este trabajo fue realizado con el aporte de un subsidio SECYT, proyecto B de la Facultad de Medicina y la responsabilidad sobre las opiniones vertidas son exclusivas de los autores.

Conflictos de interés

No existen conflictos de interés.

Bibliografía

- (1) Shoenfeld Y, Gerli R, Doria A, Matsuura E, Matucci Cerinic M, Ronda N, et al. Accelerated atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases. *Circulation*.2005; 112: 3337-3347
- (2) Van Doornum S, mcoll G, Wicks IP. Accelerated atherosclerosis: an extraarticular feature of rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum* 2002; 46:862-873.
- (3) D. L. Scott, F. Wolfe, and T. W. J. Huizinga, "Rheumatoid arthritis," *The Lancet*, vol. 376, no. 9746, pp. 1094-1108, 2010.
- (4) A. Sandoo, J. J. C. S. Veldhuijzen van Zanten, G. S. Metsios, D. Carroll, and G. D. Kitas, "Vascular function and morphology in rheumatoid arthritis: a systematic review," *Rheumatology*, vol. 50, pp. 2125-2139, 2011
- (5) Meune C, Touz'e 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. *Archives of Cardiovascular Diseases*. 2010; 103(4): 253–261
- (6) Cavagna L, Boffini N, Cagnotto G, Inverardi F, Grosso V, Caporali R. Atherosclerosis and Rheumatoid Arthritis: More Than a Simple Association. *Mediators of Inflammation*. 2012; 2012:1-9.
- (7) Kitas J., Toms T., Goodson N. Cardiovascular co-morbidity in early rheumatoid arthritis *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 23 (2009) 71–82
- (8) Meune C, Touzé 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 (Oxford)* 2009;48:1309–13.
- (9) D. H. Solomon, E. W. Karlson, E. B. Rimm et al., "Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis," *Circulation*, vol. 107, no. 9, pp. 1303–1307, 2003
- (10) Kaplan M., Cardiovascular complications of Rheumatoid Arthritis -Assessment, prevention and treatment. *Rheum Dis Clin North Am*. 2010 May ; 36(2): 405–426)
- (11) Salmon J., Roman M. Subclinical Atherosclerosis in Rheumatoid Arthritis and Systemic Lupus Erythematosus *Am J Med*. 2008 October ; 121(10 Suppl 1): S3–S8
- (12) Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Martin J. Rheumatoid arthritis: a disease associated with accelerated atherogenesis. *Semin Arthritis Rheum* 2005;35:8–17.
- (13) Turesson C, Matteson EL. Cardiovascular risk factors, fitness and physical activity in rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2007;19:190–196.
- (14) Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, Ballman KV, Gabriel SE. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2005;52:722–732.)
- (15) Hannawi S, Haluska B, Marwick TH, Thomas R. Atherosclerotic disease is increased in recent-onset rheumatoid arthritis: a critical role for inflammation. *Arthritis Res Ther* 2007;9(6):R116.
- (16) Turesson C, McClelland RL, Christianson TJ, et al. Severe extra-articular disease manifestations are associated with an increased risk of first ever cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:70–75.
- (17) Del Rincon I, O'Leary DH, Freeman GL, Escalante A. Acceleration of atherosclerosis during the course of rheumatoid arthritis. *Atherosclerosis* Dec;2007 195(2):354–360.
- (18) Roman MJ, Naqvi TZ, Gardin JM, et al. Clinical application of noninvasive vascular ultrasound in cardiovascular risk stratification: a report from the American Society of Echocardiography and the Society of Vascular Medicine and Biology. *J Am Soc Echocardiogr* 2006;19:943–954
- (19) Kumeda Y, Inaba M, et al. Increased thickness of the arterial intima-media detected by ultrasonography in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1489-1497.
- (20) Baldassarre D, Amato M, Bondioli A, Sirtori C, Tremoli E. Carotid artery intima-media thickness measured by ultrasonography in normal clinical practice correlates well with atherosclerosis risk factors. *Stroke* 2000; 31: 2426
- (21) Wällberg Jonsson S, Backman C, et al. Increased prevalence of atherosclerosis in patients with medium term rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2001; 28: 2597- 2602).
- (22) Veldhuijzen van Zanten J, Kitas GD. Inflammation, carotid intima-media thickness and atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2008;10:102.
- (23) Greenland P, Abrams J, Aurigemma G, Bond G, et al. Beyond secondary prevention: Identifying the high- risk patient for primary prevention: Noninvasive test of atherosclerosis burden: Writing group III. *Circulation* 2000; 101: e16.
- (24) Van Doornum S, Mc Coll G, Wicks IP. Accelerated Atherosclerosis. An extraarticular feature of rheumatoid arthritis?. *Arthritis Rheum* 2002;46: 862-873.
- (25) Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003;289:2560-72.
- (26) American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2011: Position Statement [Diabetes Care](#). 2011; 34(1):S11-61.
- (27) Ustrell-Roig X et al. Ictus. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades cerebrovasculares *Rev Esp Cardiol*. 2007;60(7):753-69
- (28) Thygesen et al. JACC Universal Definition of Myocardial Infarction. ESC/ACCF/AHA/WHF Expert Consensus Document 2007;50 (22):2173–95
- (29) Jimenez Ruiz CA, et al. Recomendaciones en el abordaje diagnóstico y terapéutico del tabaquismo. Documento de consenso *Arch Bronconeumol* 2003;39(1):35-41
- (30) Grundy S, Cleeman J, Bairey Merz H, Bryan Brewer C, Clark L, Hunninghake D et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program ATP III guidelines. *Circulation* 2004; 110(2):227-239
- (31) World Health Organization. Obesity. 2008 [Accessed October 22, 2009]. Available at: <http://www.who.int/topics/obesity/en/>
- (32) Aletaha D, Ward M M, Machold KP, Nell V P. Remission and active disease in rheumatoid arthritis: defining criteria for disease activity states. *Arthritis Rheum* 2005; 52:2625-2636
- (33) Anderson J, Zimmerman L, Caplan L, Michaud K. Measures of Rheumatoid Arthritis Disease Activity *Arthritis Care & Research*, 2011; 63(S11): S14–S36
- (34) Wilson, PW, et. Al. Prediction of Coronary Heart Disease Using Risk Factor Categories. *Circulation* 1998 97 (18): 1837-1847.
- (35) Stein J., Korcarz C., Hurst T., Lonn E., Kendall C., Mohler E. Et al. ASE CONSENSUS STATEMENT Use of Carotid Ultrasound to Identify Subclinical Vascular Disease and Evaluate Cardiovascular Disease Risk: A Consensus Statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *Journal of the American Society of Echocardiography* February 2008 21(2): 93-111
- (36) Bots M., Hoes A., Koudstaal P. et al. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction. The Rotterdam Study. *Circulation* 1997; 96: 1432-1437
- (37) O'Leary D., Polak J., Kronmal R. et al. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *N Engl J Med* 1999; 340: 14–22.
- (38) Iglesias del Sol A, Bots M., Grobbee D. et al. Carotid intima-media thickness at different sites: relation to incident myocardial infarction. The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 2002; 23: 934–40.
- (39) Park Y., Ahn C., Choi H. et al.: Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: morphologic evidence obtained by carotid ultrasound. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1714-9.
- (40) Surdacki A, Martens-Lobenhoffer J, Wloch A, et al. Elevated plasma asymmetric dimethyl-L-arginine levels are linked to endothelial progenitor cell depletion and carotid atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007; 56:809–819.
- (41) Alkaabi JK, Ho M, Levinson R, et al. Rheumatoid arthritis and macrovascular disease. *Rheumatology*. 2003;42:292-7

- (42) Roman MJ, Moeller E, Davis A, et al. Preclinical carotid atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2006; 144:249–256.
- (43) Jonsson SW, Backman C, Johnson O, Karp K, Lundstrom E, Sundqvist KG, Dahlqvist SR. Increased prevalence of atherosclerosis in patients with medium term rheumatoid arthritis. *Jrheumatol* 2001, 28:2597-2602.12
- (44) Cuomo G, Di Micco P, Niglio A, La Montagna G, Valentini G: Atherosclerosis and rheumatoid arthritis: relationships between intima-media thickness of the common carotid arteries and disease activity and disability. *Reumatismo* 2004, 56:242-246.
- (45) 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
- (46) Alladi mohan, sujay sada, B. Siddhartha kumar, K.V.S. sarma, b. Vijayalakshmi devi P.V.L.N. srinivasa rao, d. Rajasekhar & d.t. Katyarmal Subclinical atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis by utilizing carotid intima-media thickness as a surrogate marker. *Indian J Med Res* 140, September 2014, pp 379-386
- (47) Schott L., Kao A., Cunningham A., Wildman R., Kuller L., Sutton-Tyrrell K., Et al. Do Carotid Artery Diameters Manifest Early Evidence of Atherosclerosis in Women with Rheumatoid Arthritis? *JOURNAL OF WOMEN'S HEALTH* 2009; 18(1): 21-29
- (48) [Carotti M](#), [Salaffi F](#), [Mangiacotti M](#), [Cerioni A](#), [Giuseppetti GM](#), [Grassi W](#). Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: the role of high-resolution B mode ultrasound in the measurement of the arterial intima-media thickness. [Reumatismo](#). 2007 Jan-Mar; 59(1):38-49.
- (49) Giles J., Post W., Blumenthal R., Polak J., Petri M., Gelber A., et al. Longitudinal Predictors of Progression of Carotid Atherosclerosis in Rheumatoid Arthritis *Arthritis Rheum*. 2011 November ; 63(11): 3216–3225)
- (50) González-Gay M., González-Juanatey C. Implication of new atherosclerotic carotid plaques in the cardiovascular outcome of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Research & Therapy* 2012, 14:105
- (51) 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:R101
- (52) Ahmad S., Garg S., Dhar M., Srivastava S., Biswas D., Prasad S., Shirazi B., Srivastava R. Predictors of atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Vasa* 2012; 41: 353 – 359
- (53) Ristic G., Lepic T., Glis B., Stanisavljevic D., Vojvodic D., Petronijevic M., Stefanovic D. Rheumatoid arthritis is an independent risk factor for increased carotid intima-media thickness: impact of anti-inflammatory treatment *Rheumatology* 2010;49:1076–1081
- (54) Del Rincon I., Freeman G., Haas R., O'Leary D., Escalante A. Relative Contribution of Cardiovascular Risk Factors and Rheumatoid Arthritis Clinical Manifestations to Atherosclerosis. *ARTHRITIS & RHEUMATISM* Vol. 52, No. 11, November 2005, pp 3413–3423
- (55) Elshereef R., Darwish A., Ali A., Abdel-kadar M., Hamdy L. Asymptomatic Atherosclerosis in Egyptian Rheumatoid Arthritis Patients and Its Relation to Disease Activity. *International Journal of Rheumatology* Volume 2015, Article ID 381931, 8 pages
- (56) Del Rincon I., Polak J., O'Leary D., Battafarano D., Erikson J., Restrepo J., et al Systemic inflammation and cardiovascular risk factors predict rapid progression of atherosclerosis in rheumatoid arthritis *Ann Rheum Dis*. 2015 June; 74(6): 1118–1123.)
- (57) Wu M, Zeng FF, Wang R, Seto WK, Pai P, et al. (2013) Atherosclerosis in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Rheumatol Curr Res* S5: 002
- (58) Zampeli E, Protogerou A, Stamatelopoulos K, Fragiadaki K, Katsiari CG, Kyrkou K, Papamichael CM, Mavrikakis M, Nightingale P, Kitas GD, Sfi kakis PP: Predictors of new atherosclerotic carotid plaque development in patients with rheumatoid arthritis: a longitudinal study. *Arthritis Res Ther* 2012, 14:R44).
- (59) Ambrosino P.; Lupoli R.; Di Minno A.; Tasso M.; Peluso R.; Di Minno M. Subclinical atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. A meta-analysis of literature studies. *Thromb Haemost* 2015; 113: 916–930
- (60) Del Rincon I, Williams K, Stern MP, et al. Association between carotid atherosclerosis and markers of inflammation in rheumatoid arthritis patients and healthy subjects. *Arthritis Rheum* 2003;48:1833–1840.
- (61) Turesson C, Jacobson L, Rydén Å, et al. Increased stiffness of the abdominal aorta in women with rheumatoid arthritis. *Rheumatol* 2005;44:896–901
- (62) Georgiadis AN, Voulgari PV, Argyropoulou MI, et al. Early treatment reduces the cardiovascular risk factors in newly diagnosed rheumatoid arthritis patients. *Semin Arthritis Rheum* 2008; 38:13–9.
- (63) Södergren A., Karp K., Boman K., Eriksson C., Lundström E., Smedby T. Et al. Atherosclerosis in early rheumatoid arthritis: very early endothelial activation and rapid progression of intima media thickness. *Arthritis Research & Therapy* 2010, 12:R158
- (64) Gaetano Vaudo, Elena Bartoloni Bocci, Yehuda Shoenfeld, Giuseppe Schillaci, Ruihua Wu, Nicoletta Del Papa, Claudio Vitali, Francesco Delle Monache, Simona Marchesi, Elmo Mannarino, and Roberto Gerli. Precocious Intima-Media Thickening in Patients With Primary Sjögren's síndrome. *ARTHRITIS & RHEUMATISM* Vol. 52, No. 12, December 2005, pp 3890–3897
- (65) Mary J. Roman, M.D., Beth-Ann Shanker, A.B., Adrienne Davis, A.B., Michael D. Lockshin, M.D., Lisa Sammaritano, M.D., Ronit Simantov, M.D., Mary K. Crow, M.D., Joseph E. Schwartz, Ph.D., Stephen A. Paget, M.D., Richard B. Devereux, M.D., and Jane E. Salmon, M.D. Prevalence and Correlates of Accelerated Atherosclerosis in Systemic Lupus erythematosus *N Engl J Med* 2003;349:2399-406.)
- (66) P. G. Vlachoyiannopoulos, P. G. Kanellopoulos, J. P. A. Ioannidis1, M. G. Tektonidou, I. Mastorakou2 and H. M. Moutsopoulos .Atherosclerosis in premenopausal women with antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus: a controlled study. *Rheumatology* 2003;42:645–651
- (67) Sadhanah Aqashiah Mazlan1, Mohd Shahrir bin Mohamed Said2, Heselynn Hussein3, Khadijah binti Shamsuddin2, Shamsul Azhar Shah2, Hamidon basri. A study of intima media thickness and their cardiovascular risk factors in patients with psoriatic arthritis. *Acta médica (hradec kralove)* 2009;52(3):107–116