

# **ATEROSCLEROSIS Y ARTRITIS REUMATOIDEA EN ARGENTINA: TERAPIA ANTI FACTOR DE NECROSIS TUMORAL ALFA Y ATEROSCLEROSIS SUBCLÍNICA. ¿UNA NUEVA HERRAMIENTA PARA DISMINUIR LA MORBILIDAD CARDIOVASCULAR?**

Marcos, Josefina. Curso Superior de Especialización en Medicina Interna. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de La Plata.

## **INTRODUCCIÓN**

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte en pacientes con Artritis Reumatoidea (AR), así como lo es en la población general (1). En los últimos años las tasas de mortalidad cardiovascular y cerebrovascular han sido más altas en estos pacientes que en la población general (2).

La Cardiopatía Isquémica (CI) es altamente frecuente, clínicamente silente, ocurre en forma temprana y podría ser la causa principal del aumento de la mortalidad cardiovascular en AR. La AR es un factor independiente para CI, con una clínica y evolución similar a pacientes con Diabetes tipo II (3,4).

Aunque la incidencia global de enfermedad cardiovascular en la AR no parece encontrarse desproporcionadamente elevada, sí parece que conduce a la muerte más tempranamente en estos pacientes que en los controles, un efecto que podría ser más pronunciado en los varones (5).

La disminución de la expectativa de vida es de 3 a 18 años, y el pronóstico de estos pacientes con estado severo de daño funcional ha sido comparado con pacientes con enfermedad coronaria de tres vasos o estadio IV de Linfoma de Hodgkin (6).

También la morbilidad cardiovascular es evidente en pacientes con artritis reumatoidea. Se ha descrito un aumento en la prevalencia de Infarto Agudo de Miocardio (IAM), Insuficiencia Cardíaca Congestiva (ICC) y Accidentes Cerebrovasculares (ACV) en pacientes con AR comparados con pacientes con Osteoartritis (6).

La prevalencia aumentada de eventos cardiovasculares en estos pacientes es independiente de los factores de riesgo cardiovasculares tradicionales (7). Han sido publicados numerosos trabajos donde se determina que el riesgo de padecer enfermedad cardiovascular es independiente de los factores de riesgo tradicionales (8-12).

La inflamación, característica de la artritis activa, probablemente desempeña un papel fundamental en la enfermedad cardiovascular. Se ha sugerido que la vasculitis subclínica, que se especula que puede ser frecuente en la AR, conduce a daño endotelial y aterosclerosis acelerada. Los mediadores de la inflamación, específicamente la proteína C reactiva, son factores de riesgo independientes para la enfermedad cardiovascular (5,13).

Recientemente un artículo revela que la magnitud y la cronicidad de la respuesta inflamatoria medida por los niveles de proteína C reactiva se correlaciona directamente con la presencia de aterosclerosis en pacientes con AR (14).

La inflamación jugaría un rol fundamental como mediador de todos los estadios de la aterosclerosis desde el inicio hasta las complicaciones trombóticas de la misma (15). También se ha demostrado que la neoangiogénesis, un factor esencial en la patogénesis de la AR, es un contribuyente importante para el desarrollo de aterosclerosis (16).

Poblaciones extensas de células T CD4+ CD28- se han encontrado en sangre periférica de pacientes con AR, especialmente en aquellos con vasculitis. La expansión clonal de células T CD4+ CD28- ha sido demostrada también en sangre y en las placas ateroscleróticas de pacientes con angina de pecho inestable, no encontrándose en la angina de pecho estable (6).

La activación de células de la inflamación (especialmente macrófagos y mastocitos), que liberan enzimas colagenasas dentro de la placa aterosclerótica jugarían un papel importante en la desestabilización de la placa. La degradación del colágeno es también esencial en la patogénesis de la AR. La expresión local de moléculas de adhesión (ICAM-1, VCAM-1, E-selectina) y de endotelina han sido descritas en ambas enfermedades (17, 18).

Trabajos publicados sobre el tratamiento con Metotrexato en pacientes con AR y enfermedad cardiovascular concluyen que el tratamiento con esta droga parecería tener un efecto beneficioso en la reducción de la mortalidad debido a la disminución de la mortalidad cardiovascular (19). En otro trabajo publicado por Wällberg-Jonsson y col determinan que el metotrexato podría disminuir el espesor medio-intimal en las arterias carótidas (20), aunque estos datos no concuerdan con otros trabajos publicados. Ferrante y col encuentran que los agentes bloqueantes del factor de necrosis tumoral alfa (antiTNF $\alpha$ ) y no el metotrexato fueron capaces de disminuir el complejo medio-intimal carotídeo, debido a que bloquean la citoquina involucrada directamente en la patogénesis de la aterosclerosis (21). En cuanto al tratamiento con agentes bloqueantes del factor de necrosis tumoral alfa, se han publicado trabajos que revelan una mejoría en la función endotelial (22), aunque esta mejoría se ha visto que es transitoria (23,24). Se ha reportado también que la terapia con los bloqueantes del factor de necrosis tumoral alfa mejoran el perfil de riesgo cardiovascular aumentando el colesterol HDL, y disminuyendo los niveles de proteína C reactiva y de IL6 luego de 2 semanas de tratamiento (25). No hay trabajos publicados en los que se estudie el efecto de la terapia con agentes bloqueadores de factor de necrosis tumoral y la presencia de aterosclerosis subclínica.

La medición del espesor de la intima-media (complejo mediointimal- CMI) de la pared de la Arteria Carótida Común por Ultrasonografía Doppler ha sido establecida como un índice útil para identificar los estadios subclínicos de aterosclerosis. La Arteria Carótida Común está fuertemente correlacionada con la presencia de Enfermedad Coronaria (2,26).

El aumento en el espesor de la intima-media de la Arteria Carótida, medida por ultrasonografía, está directamente asociada con un incremento del riesgo de Infarto agudo de Miocardio y Accidente Cerebrovascular en adultos sin historia de enfermedad cardiovascular (27) y es considerado un marcador de aterosclerosis generalizada (28). La ultrasonografía Doppler de Arterias Carótidas es un medio seguro, no invasivo, y relativamente económico para determinar aterosclerosis subclínica (29-33).

Por todo lo expuesto anteriormente, el aumento de la morbilidad cardiovascular observada en pacientes con AR puede ser el resultado de aterosclerosis acelerada (6).

## OBJETIVOS

Primario: Evaluar si el aumento del espesor del complejo medio-intimal, medido en la Arteria Carótida Común determinado por ultrasonografía, se correlaciona con procesos inflamatorios sistémicos como la Artritis Reumatoidea.

Secundarios: Evaluar si este aumento es de aparición más temprana que en la población general.

Evaluar el impacto de las drogas modificadoras de enfermedad tradicionales versus agentes bloqueantes del factor de necrosis tumoral alfa, sobre el complejo medio-intimal carotídeo.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Material

Se seleccionaron 125 pacientes, durante el período de Enero de 2003 a Septiembre de 2004, que concurrieron a consultorios privados de Clínica Médica y Reumatología en el área del Gran La Plata.

De los 125 pacientes, se tomaron como grupo control 33 pacientes que padecían Artrosis o Fibromialgia, mientras que 92 pacientes pertenecieron al grupo con Artritis Reumatoidea. Del grupo de pacientes con AR se subdividió en dos grupos respecto al tratamiento que actualmente recibían (anti TNF $\alpha$  versus otras drogas modificadoras de la enfermedad, DMARDS, tradicionales).

El promedio de años de duración de la enfermedad fue de  $9.70 \pm 9.73$ , siendo los valores mínimos de 6 meses de duración y los máximos de 39 años.

Criterios de inclusión: Pacientes con diagnóstico de AR según los criterios de ACR 1987, TABLA 1 (34). Se necesitan al menos 4 de los 7 criterios para establecer diagnóstico de Artritis Reumatoidea.

Criterios de exclusión: pacientes que padezcan AR más otra enfermedad inflamatoria sistémica, pacientes sin AR pero que cursen o padezcan una enfermedad inflamatoria sistémica (ej: Asma, Diabetes Mellitus).

Todos los pacientes pertenecientes al estudio firmaron el consentimiento informado.

Ninguno de los pacientes incluidos en el estudio presentaban antecedentes, signos clínicos o de laboratorio de enfermedad renal, hepática o infecciosa.

### Métodos

A todos los pacientes se les realizó historia clínica detallada con especial énfasis en factores de riesgo cardiovascular; laboratorio, el cual incluyó: hemograma completo, ERS, glucemia, uremia, creatininemia, uricemia, ionograma, perfil lipídico (colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, triglicéridos, lípidos totales), test del látex cuantitativo, Rose Ragan y Proteína C Reactiva.

A todos los pacientes se le realizó ultrasonografía doppler color de vasos de cuello con equipo ATL HDI 5000 ® y transductor linear Array L125 38 mm de 7 Mhz, con el cual se realizó la evaluación de ambas Arterias Carótidas Comunes hasta el bulbo. Se realizaron mediciones de complejo medio-intimal arterial en el tercio medio de la Arteria Carótida

Común. Todos los estudio ecográficos fueron realizados e interpretados por el mismo operador.

La medición de tensión arterial se realizó con esfigmomanómetro, en dos tomas separadas por 5 minutos, con el paciente en posición sentado, tomando en cuenta el promedio de las mismas.

Los datos se analizaron estadísticamente según las variables. Para las variables continuas los dos grupos se compararon con el método de Student "t" que permite comparar los valores promedios de cada grupo. Los porcentajes de presencia de las diferentes variables estudiadas se analizaron según los tests de las diferencias de proporciones y el del Chi cuadrado ( $\chi^2$ ). Valores de  $p < 0.05$  son considerados significativos.

Tabla 1

CRITERIOS PARA LA CLASIFICACION DE ARTRITIS REUMATOIDEA- ACR 1987	
1. Rigidez Matinal*	Rigidez matinal en y alrededor de las articulaciones, durante al menos una hora antes de una mejoría máxima.
2. Artritis de tres o más áreas de articulaciones*	Al menos tres áreas de articulación simultáneamente han tenido una inflamación o infiltración de tejidos blandos (no sólo sobrecrecimiento óseo) observado por un médico. Las 14 posibles áreas incluyen mano (metacarpofalángicas e interfalángicas), muñeca, codo, rodilla, tobillo, y pie (metatarsofalángicas).
3. Artritis de articulaciones de la mano*	Al menos un área inflamada (como se definió arriba) en muñeca, metacarpofalángicas o interfalángicas.
4. Artritis simétrica*	Participación simultánea de las mismas áreas articulares (como se definió en 2) sobre ambos lados del cuerpo (participación bilateral de interfalángicas, metacarpofalángicas o metatarsofalángicas es aceptable sin simetría absoluta).
5. Nódulos reumatoideos	Nódulos subcutáneos, sobre prominencias óseas, o superficies extensoras, o en regiones yuxtaarticulares, observadas por médico.
6. Factor reumatoideo en suero	
7. Cambios radiográficos	Cambios radiográficos típicos de artritis reumatoidea en radiografías posteroanteriores de mano y muñeca, que deben incluir erosiones, o inequívoca descalcificación ósea localizada en la adyacencia de las articulaciones involucradas (cambios osteoartroticos solos no califican).
* Los criterios 1 a 4 deben estar presentes por al menos 6 semanas.	

## RESULTADOS

De los 125 pacientes que fueron seleccionados, 92 (72.4%) padecían Artritis Reumatoidea y 33 (26%) pertenecían al grupo control. 81 (63.7%) pacientes cumplieron de manera completa los estudios, 54 (66.6%) pacientes padecían AR (44 mujeres, 10 hombres; edad mínima de 32 a 78 con una media de 57 años) y 27 (33.3%) fueron controles (21 mujeres, 6 hombres; edad mínima de 25 a 81 con una media de 58 años).

De los 46 pacientes que no fueron incluidos, 3 pacientes eran diabéticos y 44 no completaron el estudio o no regresaron a la consulta.

La tabla 2 muestra los parámetros demográficos y clínicos de los pacientes con AR y el grupo control. No se encontró ninguna diferencia respecto de la edad, índice de masa corporal, colesterol, presión arterial, glucemia ni proteína C reactiva. Así como tampoco respecto al complejo medio-intimal de las arterias carótida común. Hubo diferencia significativa respecto al hábito de fumar (59% grupo de AR vs 12.5% grupo control, con diferencia altamente significativa), niveles de triglicéridos (mayor para el grupo control con  $p = 0.05$ ), realización de actividad física (mayor para el grupo con AR con  $p = 0.01$ ) y ERS con una diferencia altamente significativa con  $p = 0.004$  para el grupo con AR.

<b>TABLA 2</b>	AR n=54	Control n=27	p
Mujeres/Hombres	44/10	21/6	
Premenopausicas	7	3	
Edad	57.18 ± 11.28	58.18 ± 18.29	0.76
Índice de masa corporal Kg/m <sup>2</sup>	26.24 ± 5.11	25.71 ± 5.87	0.68
Fumadores/ no fumadores	20/34 (59%)	3/24 (12.5%)	0.000**
Colesterol total mg/dl	204.24 ± 36.9	211.66 ± 34.64	0.39
Triglicéridos mg/dl	105.7 ± 49.0	133.14 ± 78.84	0.05*
Colesterol LDL mg/dl	139.1 ± 33.49	127.94 ± 32.23	1.16
Colesterol HDL mg/dl	51.8 ± 14.5	53.25 ± 13.21	0.66
TA Sistólica mmHg	131.2 ± 25.5	138.33 ± 29.08	0.26
TA Diastólica mmHg	76.94 ± 16.38	80.74 ± 14.78	0.31
Complejo Medio Intimal mm	1.05 ± 1.16	1.75 ± 2.74	0.11
Glucemia en ayunas mg/dl	87.74 ± 8.43	86.59 ± 12.24	0.75
ERS mm	17.22 ± 12.43	9.70 ± 5.93	0.004**
Proteína C Reactiva	6.98 ± 5.11	5.29 ± 3.32	0.12
Actividad Física	27	5	0.01**
* Diferencia Significativa			
** Diferencia altamente significativa			

En la tabla 3 se muestran los resultados comparados entre los dos grupos de pacientes respecto de sus antecedentes de hipertensión, dislipemia, cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular y antecedentes familiares, no mostrando diferencias significativas entre los grupos.

<b>TABLA 3</b>	AR n=54		Control n=27		p
Hipertensión	19	35.19%	7	25.93%	0.56
Dislipemia	21	38.89%	5	18.52%	0.11
Cardiopatía isquémica	2	3.70%	1	3.70%	-
Accidente Cerebrovascular	1	1.85%	1	3.70%	0.12
En tratamiento antihipertensivo	13	24.07%	7	25.93%	0.93
En tratamiento para dislipemia	5	9.26%	3	11.11%	0.89
Historia familiar de muerte en familiar de 1º grado	8	14.81%	2	7.41%	0.55

Todos los pacientes con AR habían recibido o estaban recibiendo tratamiento con anti inflamatorios no esteroideos y dosis de Prednisona  $\leq$  a 10 mg/día más DMARDS (Metotrexato, Hidroxicloroquina, Sulfasalazina, terapia anti TNF $\alpha$ ).

El valor medio del complejo medio-intimal (media  $\pm$  DS) no resultó en esta cohorte de pacientes en una diferencia estadísticamente significativa siendo los valores de  $1.05 \pm 1.16$  para el grupo con AR y de  $1.75 \pm 2.74$  para el grupo control, con una p de 0.11.

El grupo de pacientes con AR se subdividió en dos grupos, los tratados con terapia anti TNF $\alpha$  y los tratados con otras DMARDS tradicionales (Metotrexato, Hidroxicloroquina, Sulfasalazina en dosis convencionales). Los datos se muestran en la tabla 4.

Los pacientes del grupo en tratamiento con anti TNF $\alpha$  (Etanercept e Infliximab en dosis convencionales) fueron 20. No hubo diferencias significativas entre los dos grupos respecto de los valores demográficos, antecedentes, de laboratorio, ni en el complejo medio intimal.

<b>TABLA 4</b>	Pac con anti TNF n=20	Pac con DMARDS n=34	P
Edad	$58 \pm 11.76$	$57 \pm 11.13$	0.756
Años de Enfermedad	$12.77 \pm 10.51$	$7.89 \pm 8.91$	0.075
Indice de masa corporal	$25.79 \pm 4.53$	$26.58 \pm 5.46$	0.588
Antec de HTA	35%	35.29%	0.784
Antec de dislipemia	30%	44.11%	0.460
Antec de Cardiop isquém	0%	5.88%	--
Antec de ACV	0%	2.94%	--
Tabaco	25%	44.11%	0.266
Actividad física	50%	50%	--
Menopausia	83.33%	81.48%	0.844
Mortalidad familiar	25%	8.82%	0.223
Dislipemia actual	60%	44.1%	0.398
Colesterol total	$209.25 \pm 34.38$	$201.29 \pm 38.5$	0.449
Triglicéridos	$104.35 \pm 46.8$	$78.13 \pm 52.16$	0.070
Colesterol HDL	$53.55 \pm 14.65$	$50.82 \pm 12.8$	0.476
Colesterol LDL	$135.6 \pm 27.11$	$128.61 \pm 34.96$	0.446
TA Sistólica	$128 \pm 24.83$	$133.97 \pm 26.04$	0.412

TA Diastólica	77 ± 15.25	76.47 ± 17.9	0.912
Glucemia	89.25 ± 10.63	87.38 ± 7.34	0.448
Complejo MI	0.8 ± 0.3	1.2 ± 1.4	0.125
ERS	19.6 ± 16.3	16 ± 9.5	0.309
PCR	6.25 ± 3.73	7.79 ± 5.92	0.301
Factor Reumatoideo	74 ± 81	102 ± 104	0.307

## DISCUSIÓN

El estudio realizado en pacientes argentinos demuestra que no hay un aumento de la prevalencia de aterosclerosis subclínica, a diferencia de numerosos estudios realizados en otros continentes como en América del Norte, Europa y Asia.

El grupo de pacientes con AR incluidos en este estudio, se encontraba en remisión serológica determinada por la ERS. Estos pacientes estaban todos tratados con drogas inductoras de remisión lo que podría explicar la falta de diferencia en el espesor medio-intimal carotídeo entre este grupo de pacientes y los controles. Aunque el grupo de pacientes con AR tenía mayor número de fumadores, estos pacientes realizaban mayor actividad física, ambas con diferencias altamente significativas respecto a los controles. Mientras que en el grupo control la diferencia encontrada en los valores de triglicéridos podrían explicar el valor hallado de complejo medio-intimal carotídeo.

Cuando se comparan los grupos de pacientes con AR y los diferentes tratamientos, se observa que tampoco hay diferencias entre los dos grupos respecto del complejo medio-intimal carotídeo. Este es el primer trabajo en comparar el complejo medio-intimal en pacientes con AR en tratamiento con agentes bloqueantes de factor de necrosis tumoral y pacientes con AR tratados con otras drogas modificadoras de la enfermedad tradicionales.

Entre los dos grupos de pacientes con AR no se encontraron diferencias respecto a los marcadores de inflamación por lo que se podría suponer que ambos grupos estaban con actividad inflamatoria leve, siendo la ERS uno de los parámetros de remisión en artritis reumatoidea, como se dijo anteriormente.

Krishnan E y col demostraron que la mortalidad por infarto agudo de miocardio en pacientes con artritis reumatoidea ha disminuido a través del tiempo, independientemente del sexo, edad, raza y duración de la enfermedad. Este hallazgo puede deberse a que los pacientes con AR son tratados con drogas modificadoras de la enfermedad que disminuyen la inflamación, mejoran el perfil lipídico y disminuyen el consumo de aines en estos pacientes (35).

A la luz de lo expuesto, se podría suponer que la respuesta inflamatoria en AR es crítica para la aterogénesis acelerada, por tanto, la supresión a largo plazo de la respuesta inflamatoria sistémica en AR puede ser efectiva en la disminución del riesgo de padecer enfermedad cardiovascular (36).

## CONCLUSIÓN

En el estudio realizado sobre pacientes argentinos con Artritis Reumatoidea no se encontraron diferencias respecto a la presencia de aterosclerosis acelerada comparados con el grupo control. Tampoco se han encontrado diferencias respecto a la aterosclerosis acelerada en el subgrupo de pacientes con AR que reciben tratamiento con terapias bloqueantes del factor de necrosis tumoral alfa. Este último hallazgo podría ser atribuido a los efectos inmunomoduladores y a la fuerte supresión de la inflamación de éstas drogas en pacientes con AR.

## RESUMEN

El aumento de la morbilidad cardiovascular observada en pacientes con AR puede ser el resultado de aterosclerosis acelerada.

Se seleccionaron 54 (66.6%) pacientes que padecían AR y 27 (33.3%) controles. A todos los pacientes se les realizó historia clínica detallada con especial énfasis en factores de riesgo cardiovascular; laboratorio y medición, por ultrasonografía doppler de vasos de cuello, del complejo medio-intimal carotídeo. No se encontró un aumento de la prevalencia de aterosclerosis subclínica en los pacientes con AR.

El grupo de pacientes con AR se subdividió en dos grupos, los tratados con terapia anti TNF $\alpha$  y los tratados con otras DMARDS tradicionales. Tampoco se encontraron diferencias entre los dos grupos respecto del complejo medio-intimal carotídeo. Este es el primer trabajo en comparar el complejo medio-intimal en pacientes con AR en tratamiento con agentes bloqueantes de factor de necrosis tumoral y pacientes con AR tratados con otras drogas modificadoras de la enfermedad tradicionales.

**PALABRAS CLAVES:** Aterosclerosis, Artritis Reumatoidea, Agentes bloqueantes del factor de necrosis tumoral alfa.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Wållberg-Jonsson S, Öhman ML, et al. The epidemiology of vascular disease in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2001; 60, supl 1: 8.
- 2- 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.
- 3- Banks MJ, Flint EJ, Bacon PA, Kitas GD. Prevalence, clinical expression and causes of ischaemic heart disease in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2001; 60, supl 1: 47.
- 4- Bely MI, Apáthy A. Mortality in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2001; 60, supl 1: 119.



- 5- Mikuls T, Saag K. Comorbilidad en la artritis reumatoide. *Rheum Dis Clin North Am* (Edición española) 2001; 3: 17-39.
- 6- Van Doornum S, Mc Coll G, Wicks IP. Accelerated Atherosclerosis. An extraarticular feature of rheumatoid arthritis?. *Arthritis Rheum* 2002;46: 862-873.
- 7- Del Rincón I, Williams K, Stern M, Freeman G, Escalante A. High incidence of cardiovascular events in rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2737-2745.
- 8- Maradit-Kremers H, Nicola P, Crowson C, Ballman K, Gabriel S. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: A population-based study. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 722-732.
- 9- Dessein P, Joffe B, Veller M, Stevens B, Tobias M, Reddi K, and Stanwik A. Traditional and nontraditional cardiovascular risk factors are associated with atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005;32: 435-442.
- 10- Warrington K, Kent P, Frye R, Lymp J, Kopecky S, Goronzy J and Weyand C. Rheumatoid arthritis is an independent risk factor for multi-vessel coronary artery disease: a case control study. *Arthritis Research & Therapy* 2005; 7: R984-R991.
- 11- Maradit-Kremers H, Crowson C, Nicola P, Ballman K, Roger V, Jacobsen S, Gabriel S. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: A population-based cohort study. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 402-411.
- 12- Nicola P, Maradit-Kremers H, Roger V, Jacobsen S, Crowson C, Ballman K, Gabriel S. The risk of congestive heart failure in rheumatoid arthritis: A population-based study over 46 years. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 412-420.
- 13- Hashimoto H, Kitagawa K, et al. C- reactive protein is an independent predictor of the rate of increase in early carotid atherosclerosis. *Circulation* 2001; 104: 63.
- 14- González-Gay M, González-Juanatey C, Piñeiro A, García-Porrúa C, Testa A, Llorca J. High-grade C-reactive protein elevation correlates with accelerated atherogenesis in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005; 32: 1219-1223.
- 15- Libby P, Ridker P, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105: 1135.
- 16- Moulton KS, Heller E, et al. Angiogenesis inhibitors endostatin or TNP- 470 reduce intimal neovascularization and plaque growth in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 1999; 99: 1726-1732.
- 17- Pasceri V, Yeh E. A tale of two diseases. Atherosclerosis and Rheumatoid Arthritis. *Circulation* 1999; 100: 2124.

- 18- Wållberg-Jonsson S, Trifunovic Cvetkovic J, et al. Activation of the immune system and inflammatory in relation to markers of atherothrombotic disease and atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2002; 29: 875-882.
- 19- Choi HK, Herman MA, Seeger JD, et al. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet* 2002; 359: 1173-1177.
- 20- Wållberg-Jonsson S, Öhman M-L, Rantapää-Dahlqvist S. Which factors are related to the presence of atherosclerosis in rheumatoid arthritis?. *Scandinavian Journal of Rheumatology* 2004; 33: 373-379.
- 21- Ferrante A, Parrinello G, Avellone G, et al. Atherosclerosis in female patients with rheumatoid arthritis: a two years follow-up. *Ann Rheum Dis* 2005;64(Suppl III):91.
- 22- Hürlimann D, Forster A, Noll G, et al. Anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  treatment improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2002; 106 (7): 2184-2187.
- 23- González-Juanatey C, Testa A, García-Castello A, et al. Active but transient improvement of endothelial function in rheumatoid arthritis patients undergoing long term treatment with anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  antibody. *Arthritis Care and Research* 2004; 51: 447-450.
- 24- Jacobsson L, Turesson C, Gølfec A, et al. Treatment with tumor necrosis factor blocker is associated with a lower incidence of first cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005; 32: 1213-1218.
- 25- Popa C, Netea MG, Radstake T, et al. Influence of anti-tumor necrosis factor therapy on cardiovascular risk factors in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 303-305.
- 26- 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.
- 27- O' Leary DH, Polak JF, et al. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *N Eng J Med* 1999; 340: 14-22.
- 28- Wållberg Jonsson S, Backman C, et al. Increased prevalence of atherosclerosis in patients with medium term rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2001; 28: 2597- 2602.
- 29- O' Leary DH, Polak JF, Wolfson SK, et al. Use of sonography to evaluate carotid atherosclerosis in the elderly. The cardiovascular Healthy Study. CHS Collaborative research group. *Stroke* 1991; 22: 1155-1163.

- 30- Bots M, Hoes A, Koudstaal P, Hofman A, Grobbee D. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction. *Circulation* 1997; 96: 1432-1437.
- 31- Hodis H, Mack W, LaBree L, Selzer R, et al. The role of carotid intima-media thickness in predicting clinical coronary events. *Ann Intern Med* 1998; 128: 262-269.
- 32- 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.
- 33- Persson J, Formgren J, Israelsson B and Berglund G. Ultrasound-determined intima media thickness and atherosclerosis. Direct and indirect validation. *Arterioscl and Thromb* 1994; Vol 14, 261-264.
- 34- Arnett FC, Edworthy SM, Bolch DA, et al: The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 315-324.
- 35- Krishnan E, Bharathi Lingala V, Singh G. Declines in mortality from acute myocardial infarction in successive incidence and birth cohorts of patients with rheumatoid arthritis. *Circulation*.2004;110:1774-1779.
- 36- Sattar N, McCarey D, Capell H, McInnes I. Explaining how “high-grade” systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003; 108: 2957-2963.

## SEDES:

1. Centro de Traumatología, Reumatología y Ortopedia, La Plata
2. Instituto de Cardiología La Plata, La Plata
3. Instituto Médico Platense, La Plata
4. Hospital Español La Plata, La Plata