

ATEROSCLEROSIS SUBCLÍNICA MEDIDA POR ECO DOPPLER CAROTÍDEO, EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE

Rómulo Villacís Tamayo¹, Wendy Calapaqui Aguirre², Verónica Villacís Vaca², Adriana Noboa Jaramillo³

Reumatólogo - Hospital Carlos Andrade Marín¹, Postgradista de Reumatología - Universidad Central del Ecuador², Imagenóloga - Hospital Carlos Andrade Marín³

RESUMEN

La artritis reumatoide se caracteriza por una mayor tasa de morbilidad cardiovascular y su principal causa es la aterosclerosis coronaria. El grosor de la íntima-media (GIM) de la arteria carótida común, medida por ultrasonido de alta resolución, es un índice útil para identificar aterosclerosis temprana.

OBJETIVOS:

- Determinar la presencia de aterosclerosis subclínica en artritis reumatoide.
- Identificar los factores de riesgo relacionados con la presencia de aterosclerosis subclínica en artritis reumatoide.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional retrospectivo. Casos: 47 pacientes de la consulta externa de reumatología del Hospital Carlos Andrade Marín. Controles: 47 individuos sanos. Ambos grupos fueron pareados para edad y sexo, y cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión.

El GIM de las arterias carótidas se midió por ultrasonido de última generación. Para el análisis estadístico se utilizó EpiInfo 3.5.1 y SPSS 11.5.

RESULTADOS:

- Los factores de riesgo cardiovascular más prevalentes fueron: dislipidemia, sobrepeso y sedentarismo.

tarismo.

- Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre artritis reumatoide y dislipidemia ($p=0.01$), entre la presencia de placas con antecedentes de dislipidemia ($p=0.0034$), dislipidemia ($p=0.01$), LDL ($p=0.006$), tiempo de duración de la enfermedad y edad.

- Se encontró correlación significativa del GIM en el grupo de los casos ($p < 0.0005$).

CONCLUSIONES:

- En los pacientes con Artritis Reumatoide, el 21% (10 pacientes) presentaron aterosclerosis subclínica, detectado por eco doppler carotídeo.

- Los factores de riesgo para enfermedad cardiovascular en artritis reumatoide fueron la dislipidemia y el GIM.

- Los factores de riesgo para la presencia de placas fueron: dislipidemia, LDL, duración de la enfermedad y la edad.

- Es necesario realizar estudios con un mayor número de población y de menor edad.

PALABRAS CLAVE

Artritis reumatoide, enfermedad cardiovascular, grosor íntima-media.

ABSTRACT

INTRODUCTION

Rheumatoid arthritis is characterized by an increased rate of cardiovascular morbidity and mortality and its main cause is coronary atherosclerosis. The thickness of the intima-media (IMT) of the common carotid artery, by high-resolution ultrasound, is a useful index for identifying early atherosclerosis.

OBJECTIVES:

To determine the presence of subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis and identify risk factors related to the presence of subclinical atherosclerosis in these patients.

toid arthritis and identify risk factors related to the presence of subclinical atherosclerosis in these patients.

MATERIAL AND METHODS:

Transversal observational study. Cases: 47 patients from the outpatient rheumatology at the Hospital Carlos Andrade Marín. Controls: 47 healthy individuals. Both groups were matched for age and sex and met the inclusion and exclusion criteria. Intima Media Thickness (IMT) of the carotid arteries was measured by last-generation ultrasound. For statistical analysis EpiInfo 3.5.1 and SPSS 11.5 were used.

RESULTS:

More Prevalent cardiovascular risk factors were dyslipidemia, overweight and sedentarism. We found a statistically significant association between rheumatoid arthritis and dyslipidemia ($p=0.01$), between the presence of plaques with a history of dyslipidemia ($p=0.0034$), dyslipidemia ($p=0.01$), LDL ($p=0.006$), duration of disease and age ($p<0.0005$). We found a significant correlation of IMT in the group of cases ($p<0.0005$).

CONCLUSIONS:

In patients with rheumatoid arthritis, 10 patients (21%) had subclinical atherosclerosis detected by carotid Doppler. Risk factors for cardiovascular disease in rheumatoid arthritis were dyslipidemia and IMT. Risk factors for the presence of plaques were: dyslipidemia, LDL, duration of disease and age. Studies with larger and younger patients are needed.

KEY WORDS:

Rheumatoid arthritis, cardiovascular disease, intima-media thickness.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades autoinmunes están asociadas con mayores tasas de morbilidad y mortalidad cardiovascular (CV), principalmente secundaria a la aterosclerosis acelerada. Este fenómeno puede atribuirse a los factores de riesgo tradicionales para enfermedades cardiovasculares, al uso de fármacos específicos, tales como los corticosteroides, pero existe evidencia que determina que también es el resultado de mecanismos autoinmunes e inflamatorios ^(1,6).

Por lo tanto, cada vez se considera a la arteroesclerosis un proceso con participación inmunológica. La presencia de macrófagos y linfocitos activados en las placas ateroscleróticas apoya este concepto. Su migración y activación dentro de la placa puede ser secundaria a varios estímulos, incluyendo agentes infecciosos. La aterosclerosis es un proceso multifactorial que comienza en la infancia, y se manifiesta clínicamente más tarde en la vida ^(1,5).

Al igual que se observa en la articulación en la artritis reumatoide (AR), las placas ateroscleróticas están caracterizadas por una mayor expresión de moléculas de adhesión y moléculas pro-inflamatorias, atraídas y activadas a nivel del endotelio. La liberación de una serie de mediadores que actuarían rompiendo el colágeno a nivel del cartílago es probable que ejerzan un papel fundamental en la desestabilización de la placa aterosclerótica, así como en la erosión del cartílago y el hueso en la AR ⁽¹⁰⁾.

La disfunción endotelial persistente en la AR predispone al daño orgánico a nivel de la pared vascular, esto se da en un estadio preclínico antes de la manifestación de la enfermedad y se puede detectar a través de la medición del grosor de la intima-media de la carótida por ultrasonido de alta resolución. Mu-

chos investigadores han proporcionado evidencia sobre el engrosamiento de la pared de esta arteria en los pacientes con AR ⁽¹¹⁾. Estos hallazgos no parecen estar relacionados con el uso de corticoides, pero si con los marcadores de inflamación sistémica y la duración de la enfermedad.

La AR está asociada con aumento de la mortalidad, debido principalmente a la aterosclerosis acelerada ⁽²⁾. Los pacientes con AR tienen una esperanza de vida reducida, con una estandarización de tasas de mortalidad que van desde 0.87 a 3.0. Varios estudios observacionales incluso indican que la esperanza de vida se ve acortada de 3 a 18 años. Las enfermedades CV son la principal causa de muerte, entre 35% al 50% ^(6,7), promoviendo a que la AR sea considerada un factor de riesgo independiente para aterosclerosis ⁽¹²⁾.

Los factores de riesgo tradicionales de las enfermedades (CV) no explican plenamente la mayor propensión, y parece que el sostenido estado inflamatorio de la AR es un elemento crucial para el riesgo de aterosclerosis ^(2,3). El tratamiento utilizado en la AR y el estilo de vida favorece en los pacientes la inactividad física, HTA, DM y obesidad, pero no hay evidencia clara de que estos factores estén implicados en la aterosclerosis acelerada de esta enfermedad ⁽⁸⁾.

El concepto de que la AR es un factor de riesgo (CV) es puesto en confusión cuando se analiza la influencia directa de los medicamentos utilizados para tratar la misma y los factores de riesgo (CV). Un ejemplo de esto es el metotrexate, una de las drogas modificadoras de la enfermedad (DMARDs), más ampliamente utilizada para el tratamiento de la AR, y existe evidencia que indica éste incrementa los niveles de homocisteína a nivel del plasma, lo que incrementaría el

riesgo de una enfermedad (CV) ⁽⁹⁾. Pero también existe evidencia que indica que el metotrexate reduce de manera eficaz la inflamación tanto articular como sistémica, de esta manera disminuye hasta el 70% la probabilidad de un IAM.

Esta conclusión está apoyada en una reducción significativa de las tasas de mortalidad cardiovascular comparadas con la década anterior donde el uso de los DMARDs no era tan difundido ^(13,14).

Por tal razón en este estudio tratamos de determinar si el grupo de pacientes con AR tienen mayor riesgo de presentar aterosclerosis comparando con un grupo de pacientes sanos, así como también identificar otros factores de riesgo para aterosclerosis. Es importante señalar que es el primer estudio de éstas características que se realiza en nuestro país.

OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL

- Determinar la presencia de aterosclerosis subclínica en pacientes con Artritis Reumatoide en la consulta externa del Hospital Carlos Andrade Marín.

OBJETIVO SECUNDARIO

- Identificar otros factores de riesgo relacionadas con la presencia de aterosclerosis subclínica en pacientes con Artritis Reumatoide.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se trata de un estudio observacional transversal, donde incluyeron a 47 pacientes con AR de la consulta externa de reumatología del Hospital Carlos Andrade Marín durante los meses de abril, mayo y junio de 2008, y para los controles se

escogió a un grupo de individuos sanos en el mismo número. Ambos grupos fueron pareados para edad y sexo, y cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión.

La obtención de variables se realizó por entrevista directa y la historia clínica, tanto de los casos como de los controles y se determinaron las variables relacionadas con la enfermedad, artritis reumatoide, (velocidad de sedimentación globular (VSG), proteína C reactiva (PCR), y duración de la enfermedad), y con los factores de riesgo vascular (edad, sexo, índice de masa corporal (IMC), diagnóstico previo de hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular, antecedente de dislipidemia, dislipidemia actual, hábito tabáquico, sedentarismo).

La determinación de los niveles séricos de los siguientes marcadores: VSG, PCR, colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol y triglicéridos, fueron realizados en el laboratorio de bioquímica del Hospital Carlos Andrade Marín. Se utilizaron los rangos de referencia empleados por esta casa de salud.

La medición del grosor de la íntima media de las arterias carótidas se realizó por ultrasonido (última generación) que constan de Doppler color, flujometría doppler, 2D, 3D, 4D: Modelo Acuvix, marca Medison, transductor lineal multifrecuencial con doppler color y flujometría doppler y equipo modelo Aplio, marca Toshiba, transductor multifrecuencial lineal con doppler color y flujometría doppler.

Las mediciones de la placa mio-intimal fueron realizadas en la carótida común en el "sifón carotídeo" (sitio de mayor frecuencia de enfermedad aterosclerótica) y en la porción inicial de la carótida interna y externa.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN (CASOS)

1. Pacientes diagnosticados de artritis reumatoide según los criterios propuestos en 1987 por el Colegio Americano de Reumatología; independientemente de los años de evolución de la enfermedad, actividad de la misma y del tratamiento actual o previo utilizado para el control de la enfermedad.
2. Pacientes de ambos sexos y con una edad comprendida entre los 30 y 65 años.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN (CASOS)

1. Pacientes menores a 30 años o mayores a 65 años.
2. Diagnóstico de alguna otra enfermedad autoinmune (lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren primario, esclerosis sistémica, dermatomiositis, etc).
3. Diagnóstico previo de cualquier enfermedad vascular arteriosclerótica (cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular, enfermedad arterial periférica).

CRITERIOS DE INCLUSIÓN (CONTROLES)

1. Pacientes sanos de ambos sexos, y con una edad comprendida entre los 30 y 65 años.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN (CONTROLES)

1. Pacientes menores a 30 años o mayores a 65 años.
2. Diagnóstico previo de cualquier enfermedad vascular arteriosclerótica (cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular, enfermedad arterial periférica).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Todos los datos recogidos fueron codificados en una base de datos con el programa Microsoft Excel 2000, para su análisis estadístico se utilizó los programas EpiInfo 3.5.1 y SPSS 11.5.

Se realizó en una estadística descriptiva de todas las variables. En la estadística analítica, las variables cualitativas se compararon entre los grupos mediante la prueba de Chi². Para los contrastes de las variables cuantitativas, se utilizó la prueba t de Student, y para establecer la relación entre las variables cuantitativas se calcularon los coeficientes de correlación de Pearson.

RESULTADOS

COMPARACIÓN DE VARIABLES ENTRE CASOS Y CONTROLES

Debido al diseño emparejado del estudio, la distribución de sexos fue igual en ambos grupos y las edades medias fueron muy similares, la media de la edad fue de 46 años para los dos grupos. Hubo un predominio del sexo femenino en ambos grupos (35 en los casos y 37 en los controles). La media del tiempo de duración de la enfermedad fue de 7 años (Tabla 1).

TABLA 1
COMPARACION DE VARIABLES ENTRE CASOS Y CONTROLES

DETALLES	DETALLES	CONTROLES
Edad(años)	46,8 (30 - 64)	50 (30 - 64)
F:M	35:12	37:10
IMC (kg/m ²)	25 (21 - 32)	24 (20 - 29)
Duración enfermedad (años)	7 (1 - 33)	Sanos
Sedentarismo	21	26
Tabaquismo	10	6
Colesterol (mg/dl)	187 (89 - 266)	214 (96 - 315)
Triglicéridos (mg/dl)	106 (44 - 27)	137 (61 - 702)
HDL (mg/dl)	34 (30 - 94)	42 (22 - 109)
LDL (mg/dl)	108 (51 - 168)	136 (42 - 229)
PCR (mg/l)	20.9 (3 - 60)	1 (0 - 13)
VSG (mm/h)	9.5 (1 - 66)	4.8 (2 - 42)
GM (mm)	7.4 (4 - 16)	6.2 (3 - 10)

Al comparar las medias de las distintas variables, tanto las relacionadas con la enfermedad como las

relacionadas con los factores de riesgo cardiovascular, se encuentra que los niveles de colesterol, triglicéridos y LDL son mayores en el grupo de los controles, en cambio el GIM y los marcadores de inflamación (VSG y PCR) fueron mayores en los casos (Tabla 1).

Los factores de riesgo vascular mas prevalentes en ambos grupos fueron: la dislipidemia con predominio del sobre peso, y el sedentarismo (Tabla 2).

TABLA 2
FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR PREVALENTES

FACTORES DE RIESGO	CASOS	CONTROLES
SOBREPESO	51.1%	40.4%
DISLIPIDEMIA	40.4%	66.0%
SEDENTARISMO	44.7%	55.2%

RELACIÓN ENTRE ENFERMEDAD Y VARIABLES

Al relacionar las distintas variables con la enfermedad, artritis reumatoide, la única asociación estadísticamente significa que se encontró fue con la dislipidemia actual ($P=0.01$), con el resto de variables el valor P no fue significativo (Tabla 3).

TABLA 3
RELACION ENTRE ENFERMEDAD Y VARIABLE

VARIABLE	OR	IC 95%	VALOR P
Sexo	1.28	0.4 - 3.2	0.62
BAC	1.98	0.8 - 4.5	0.10
HSA	0.57	0.2 - 1.6	0.29
Diabetes Mellitus	0.30	0.05 - 1.5	0.14
Antecedentes de ECV	1.33	0.2 - 9.6	0.64
Antecedente de dislipidemia	0.80	0.2 - 2.4	0.78
Sedentarismo	0.60	0.2 - 1.4	0.30
Tabaquismo actual o pasado	1.80	0.6 - 5.5	0.27
Dislipidemia actual	0.30	0.1 - 0.8	0.01
Presencia de placas	1.80	0.6 - 5.5	0.27

RELACIÓN ENTRE PRESENCIA DE PLACAS Y VARIABLES

En cuanto a la presencia de placas, por medio de Eco doppler carotideo, se encontró en el grupo con AR, 10 pacientes (21.3%) presentaron placas, y mientras que hubo 6 pacientes con placas (12.8%) en el grupo control.

Hubo relación estadísticamente significativa entre la presencia de placas con antecedentes de dislipidemia ($p=0.0034$), dislipidemia actual ($p=0.01$) y LDL ($p=0.006$) (Tabla 4).

TABLA 4
RELACION ENTRE PRESENCIA DE PLACA Y VARIABLES CASOS Y CONTROLES

VARIABLE	OR	IC 95%	VALOR P
Artritis Reumatoide	1.80	0.6 - 5.5	0.27
Sexo	0.90	0.1 - 2.7	0.63
BAC	1.90	0.64 - 5.8	0.20
HSA	0.50	0.1 - 2.6	0.46
PCR	1.05	0.2 - 4.2	0.94
VSG	0.30	0.1 - 1.2	0.11
Diabetes Mellitus	0.60	0.07 - 5.9	0.72
Antecedentes de ECV	0.20	0.1 - 4.1	0.30
Antecedentes de Dislipidemia	5.20	1.6 - 17.3	0.008
Sedentarismo	1.80	0.6 - 5.5	0.27
Tabaquismo actual o pasado	2.70	0.8 - 9.5	0.09
Dislipidemia actual	4.80	1.2 - 18.1	0.01
LDL	4.90	1.4 - 16.8	0.006

CORRELACIÓN ENTRE VARIABLES CUANTITATIVAS

Por medio de la correlación de Pearson se encontró correlación positiva entre la duración de la enfermedad y la presencia de placas tanto a nivel de carótida derecha e izquierda. (0.157 y 0.046 respectivamente).

Además se analizó la presencia de placas con la edad, así como también el grosor de la íntima media entre los casos y los controles y se determinó que la primera correlación fue estadísticamente significativa para ambos grupos, y la segunda sólo para el grupo de los casos. ($p < 0.0005$) (Tabla 5).

TABLA 5
CORRELACION DE VARIABLES CUANTITATIVAS

VARIABLES	T Student	Valor P
RELACION EDAD - PLACAS	34.87	< 0.0005
RELACION GIM CASOS Y CONTROLES	3.86	< 0.0003

DISCUSIÓN

La enfermedad cardiovascular es la mayor causa de morbi-mortalidad en los pacientes con AR. La evidencia sugiere que la inflamación crónica contribuye significativamente a este exceso de eventos cardiovasculares ⁽¹⁵⁾. En este tipo de pacientes los eventos isquémicos

recurrentes y la muerte ocurren más frecuentemente después de un síndrome coronario agudo y su principal causa es la aterosclerosis coronaria ⁽¹⁶⁾. Es por esta razón que se consideró importante determinar la influencia de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales y nuevos con la presencia de aterosclerosis subclínica en pacientes con Artritis Reumatoide, evidenciado por medio del grosor de la íntima media de la carótida y la presencia de placas de ateroma.

En el grupo estudiado, no se encontró una relación significativa entre los distintos factores de riesgo tradicionales, que fueron investigados, excepto con la dislipidemia. Tabla 2. La evidencia indica que el incremento en el riesgo de infarto agudo de miocardio y falla cardíaca en este tipo de enfermedad no puede ser explicada por un incremento en la frecuencia o incremento del efecto de los factores de riesgo tradicionales. La prevalencia y la incidencia de estos factores de riesgo, excepto el fumar son similares entre los pacientes con AR y sin ésta, además en ésta patología la asociación de estos factores con enfermedad CV es diferente y una explicación para esta débil contribución de los factores de riesgo tradicionales en AR está relacionada con la inflamación sistémica y la actividad inmune en este tipo de pacientes ^(17, 18).

Los marcadores de inflamación, son particularmente fuertes predictores de enfermedad cardiovascular independiente de los niveles lipídicos séricos. El PCR ha sido involucrado en la fisiopatología de la aterosclerosis y sus complicaciones. Sin embargo, no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre los niveles de PCR y VSG con la presencia de placas y el GIM ⁽¹⁹⁾.

En cambio, la presencia de placas de ateroma sí tuvo una relación estadísticamente significativa con el antecedente de dislipidemia, y ni-

veles de LDL, sin embargo no se encontró una asociación significativa con la enfermedad (Artritis Reumatoide). (Tabla 3). El inicio temprano de la aterosclerosis puede ser una característica de las enfermedades inflamatorias crónicas. La placa de ateroma es una manifestación inequívoca de aterosclerosis y es el predictor más potente de un evento cardiovascular comparado con el grosor de la íntima media^(20, 21).

Nosotros determinamos que la población que presentó mayor presencia de placas de ateroma eran los adultos mayores. Por lo que la correlación de Pearson entre edad y placas fue estadísticamente significativa, sin poder demostrar que la presencia de artritis reumatoide sea un factor de riesgo para la misma.

Varios estudios han demostrado que el grosor de la íntima media

es mayor en los pacientes con AR comparado con el grupo control. Existen varias posibles explicaciones para la asociación observada entre el grosor de la pared arterial y la AR. La más probable es el estado de inflamación crónica debido a la misma enfermedad, y otra está relacionada con la inactividad física⁽¹⁹⁾. Se demostró que el GIM fue mayor y estadísticamente significativo en ambos grupos.

No se analizó el grado de actividad de la enfermedad, lo que debió ser importante ya que existen estudios que muestran la relación de severidad de la enfermedad con una mayor predisposición a desarrollar enfermedad cardiovascular.

CONCLUSIONES

1 En los pacientes con Artritis Reumatoide, el 21% (10 pa-

cientes) presentaron aterosclerosis subclínica, detectado por eco doppler carotídeo.

2 Determinamos que los factores de riesgo cardiovasculares que se relacionaron con Artritis Reumatoide fue la dislipidemia, y el GIM.

3 La dislipidemia, el LDL y la duración de la enfermedad en cambio fueron factores de riesgo para la presencia de placas en Artritis Reumatoide.

4 La edad también fue un factor de riesgo para la presencia de placas no solo en los casos sino también en los individuos sanos.

5 Es necesario realizar estudios con un mayor número de pacientes y de menor edad.

BIBLIOGRAFIA

- Shoenfeld Y, Sherer Y, Haratz D. Atherosclerosis as an infectious, inflammatory and autoimmune disease. *Trends Immunol.* 2001; 22: 293-295.
- Shoenfeld Y, Gerli R, Doria A, Mat-suura E, Matucci Cerinic M, Ronda N, et al. Accelerated atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases. *Circulation* 2005;112:3337-47.
- Kaplan M. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2006;18:289-97.
- Tureson C, McClelland RL, Christianson TJH, Matteson EL. 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.
- Prasad A, Zhu J, Halcox JP, Vlachawiw MA, Epstein SE, Quyyumi AA. Predisposition to atherosclerosis by infections: role of endothelial dysfunction. *Circulation.* 2002;106:184-190.
- Van Doornum S, Mc Call G, Wicks IP. Accelerated atherosclerosis: an extraarticular feature of rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum.* 2002;46: 862-873.
- Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB, Cannuscio CC, Mandl LA, Manson JE, Stampfer MJ, Curhan GC. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation.* 2003;107:1303-1307.
- Kaplan JM, McCune WJ. New evidence for vascular disease in patients with early rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2003;361:1068-1069.
- Hornung N, Ellingsen T, Stengaard-Pedersen K, Poulsen JH. Folate, homocysteine, and cobalamin status in patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate, and the effect of low dose folic acid supplement. *J Rheumatol.* 2004;31: 2374-2381.
- 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.
- Del Rincon 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;48:1833-1840.
- Del Rincon ID, Williams K, Stern MP, Freeman GL, Escalante A. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum.* 2001;44: 2737-2745.
- Choi HK, Hernan MA, Seeger JD, Robins JM, Wolfe F. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet.* 2002;359:1173-1177.
- Krishnan E, Lingala VB, 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.
- Helmick CG, Felson DT, Lawrence RC et al.; National Arthritis Data Workgroup. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States: Part I. *Arthritis Rheum* 2008;58:15-25.
- Douglas KM, Pace AV, Treharne GJ, Saratzis A, Nightingale P, Erb N, et al. Excess recurrent cardiac events in rheumatoid arthritis patients with acute coronary syndrome. *Ann Rheum Dis* 2006;65:348-53.
- Crowson CS, Nicola PJ, Maradit-Kremers H et al. How much of the increased incidence of heart failure in rheumatoid arthritis is attributable to traditional cardiovascular risk factors and ischemic heart disease? *Arthritis Rheum* 2005;52:3039-44.
- Gonzalez A, Maradit Kremers H, Crowson CS et al. Do cardiovascular risk factors confer the same risk for cardiovascular outcomes in rheumatoid arthritis patients as in nonrheumatoid arthritis patients? *Ann Rheum Dis* 2008;67:64-90.
- 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.
- Roman MJ, Moeller E, Davis A, Paget SA, Crow MK, Lockshin MD, et al. Preclinical carotid atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2006;144:249-56.
- Salonen JT, Salonen R. Ultrasound Bmode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation.* 1993;87:1156-65.