

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Medicina



TESIS DOCTORAL

Estudio de grosor íntima-media, factores de riesgo cardiovascular y eventos cardiovasculares en espondiloartropatías

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Francisco Aramburu Muñoz

Directores

Carlos Manuel González Fernández

Francisco Javier López Longo

Luis Collado Yurrita

Madrid, 2018

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de medicina



**ESTUDIO DE GROSOR ÍNTIMA-MEDIA, FACTORES DE RIESGO
CARDIOVASCULAR Y EVENTOS CARDIOVASCULARES EN
ESPONDILOARTROPATÍAS**

Francisco Aramburu Muñoz

Directores:

Carlos Manuel González Fernández

Francisco Javier López Longo

Luis Collado Yurrita

Madrid, Febrero de 2017

AGRADECIMIENTOS:

Esta tesis doctoral es el resultado de varios años de trabajo. Durante su elaboración muchas personas han colaborado, algunas de forma transitoria, otras durante todo el tiempo, y ellas han hecho que fuera creciendo y cambiando. A todas ellas les agradezco su ayuda e interés porque este modesto pero complejo trabajo fuera lo mejor posible.

A Inmaculada de la Torre y Lara Valor, quienes me ayudaron a concebir el primer proyecto.

A Javier López Longo, porque siempre está dispuesto a ayudarte en el camino y siempre lo camina hasta el final.

A Carlos González, por su inestimable aportación desde su profundo conocimiento de las espondiloartropatías.

A Luis Collado, por su comprensión y colaboración en todo momento.

A Esperanza Naredo, porque su entusiasmo ha impulsado y mejorado este proyecto.

A Luis Carreño, porque su recuerdo siempre perdura.

A Jesús Garrido, por su paciente ayuda en el análisis estadístico.

Al personal del Hospital de Día del Gregorio Marañón, por su cariño y apoyo.

A mis compañeros de residencia, por la extraordinaria amistad que nos une, que tantos buenos momentos nos ha dado, da y dará por muchos años.

A Paloma García de la Peña, por su inspiradora entereza y su sentido del deber.

A todos los miembros del equipo de Reumacare, los que vienen y van, porque son profesionales y personas de enorme categoría.

A mis padres, mi hermana y mi familia en general, por enseñarme desde niño a amar el trabajo bien hecho.

A mi mujer Irene y a mi hijo Marcos, por la luz que aportan a mi vida y la fuerza que me dan cada día.

A los pacientes, que tantas cosas me enseñan cada día.

ÍNDICE:

ABREVIATURAS	1
ABSTRACT	3
1. INTRODUCTION	3
2. JUSTIFICATION OF THE STUDY	4
3. HYPOTHESIS	4
4. MAIN OBJECTIVE	4
5. SECONDARY OBJECTIVES	5
6. DESIGN	5
7. SAMPLE	5
8. INCLUSION CRITERIA	5
9. EXCLUSION CRITERIA	6
10. METHODS	6
11. STATISTICAL ANALYSIS	7
12. RESULTS	8
13. DISCUSSION	10
14. CONCLUSIONS	12
RESUMEN	13
1. INTRODUCCIÓN	13
2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.....	14
3. HIPÓTESIS	14
4. OBJETIVO PRINCIPAL	15
5. OBJETIVOS SECUNDARIOS	15
6. DISEÑO	15

7.	POBLACIÓN	15
8.	CRITERIOS DE INCLUSIÓN	16
9.	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	16
10.	MÉTODOS	16
11.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	17
12.	RESULTADOS	18
13.	DISCUSIÓN	21
14.	CONCLUSIONES	26
	INTRODUCCIÓN	27
1.	ESPONDILOARTROPATÍA AXIAL: EVOLUCIÓN DEL CONCEPTO	27
2.	ETIOPATOGENIA	30
3.	MANIFESTACIONES CLÍNICAS	31
-	Historia natural	33
4.	RADIOLOGÍA	34
-	Articulaciones sacroilíacas	34
-	Columna vertebral	34
5.	EVALUACIÓN DE LA ESPONDILOARTROPATÍAS	35
-	Parámetros de laboratorio	35
-	Criterios de Bath	35
-	Criterios ASAS	36
-	Valoración de pruebas de imagen	37
6.	TRATAMIENTO NO BIOLÓGICO DE LAS ESPONDILOARTROPATÍAS.....	37
-	Antiinflamatorios no esteroideos	37
-	Cuantificación de la dosis de tratamiento con AINE: ASAS AINE score ,,.....	38
-	Glucocorticoides	40
-	Fármacos modificadores de la enfermedad no biológicos	40
7.	FÁRMACOS BIOLÓGICOS anti TNF alfa	41

-	Tipos de biológicos en espondiloartropatías	41
-	Bases biológicas	41
-	Eficacia de infliximab y otros anti TNF alfa	42
-	Efectos secundarios de los anti TNF alfa	43
8.	EL PROCESO DE ATEROSCLEROSIS: DISFUNCIÓN ENDOTELIAL, GROSOR ÍNTIMA-MEDIA Y RIGIDEZ ARTERIAL	44
-	Técnicas de determinación de la disfunción endotelial	45
-	Técnicas de valoración de la rigidez arterial	45
-	Técnicas de valoración del grosor íntima-media	46
9.	RIESGO CARDIOVASCULAR EN ESPONDILOARTROPATÍAS AXIALES	50
10.	FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN ESPONDILOARTROPATÍAS AXIALES	55
11.	SÍNDROME METABÓLICO Y ESPONDILOARTROPATÍAS AXIALES	59
12.	GROSOR ÍNTIMA-MEDIA EN ESPONDILOARTROPATÍAS	61
13.	LA INFLAMACIÓN Y EL PROCESO DE ATEROSCLEROSIS EN ESPONDILOARTROPATÍAS	64
14.	ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS Y RIESGO CARDIOVASCULAR	65
15.	INFLIXIMAB Y RIESGO CARDIOVASCULAR	66
16.	INFLIXIMAB Y RESISTENCIA A LA INSULINA	67
17.	INFLIXIMAB Y PERFIL LIPÍDICO	68
18.	INFLIXIMAB Y GROSOR ÍNTIMA-MEDIA	70
	JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	71
	HIPÓTESIS	71
	OBJETIVOS	71
1.	OBJETIVO PRINCIPAL	71

2.	OBJETIVOS SECUNDARIOS	71
	MATERIAL Y MÉTODOS	72
1.	DISEÑO.....	72
2.	POBLACIÓN	72
3.	CRITERIOS DE INCLUSIÓN	72
4.	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	73
5.	CONSIDERACIONES ÉTICAS	73
6.	CONFLICTO DE INTERESES	73
7.	MÉTODOS	74
8.	VARIABLE DE ESTUDIO PRINCIPAL	74
8.1.	Índice de GIM de carótida común izquierda y derecha.....	74
9.	VARIABLES DE ESTUDIO SECUNDARIAS	78
9.1.	Variables epidemiológicas	78
9.1.1.	Edad	78
9.1.2.	Sexo	78
9.2.	Factores de riesgo cardiovascular	78
9.2.1.	Hipercolesterolemia	78
9.2.2.	Diabetes mellitus	78
9.2.3.	Hiperuricemia	78
9.2.4.	Glucemia alterada en ayunas.....	79
9.2.5.	Hipertensión arterial.....	79
9.2.6.	Tabaquismo	80
9.2.7.	Hipertrigliceridemia	80
9.3.	Variables relacionadas con la enfermedad	80
9.3.1.	Tiempo de evolución de la enfermedad	80
9.3.2.	Tiempo de tratamiento de la enfermedad	80
9.3.3.	BASDAI	80
9.3.4.	BASFI	81

9.3.5.	Grado de sacroileítis	81
9.3.6.	ASAS AINE score	81
9.3.7.	Consumo de glucocorticoides.....	81
9.3.8.	HLAB27	82
9.3.9.	Otros tratamientos concomitantes	82
9.4.	Variables biométricas	82
9.4.1.	Índice de masa corporal	82
9.5.	Variables analíticas	82
9.6.	Eventos cardiovasculares	83
9.6.1.	Accidente cerebrovascular	83
9.6.2.	Cardiopatía isquémica Antecedentes familiares de accidente cerebrovascular precoz en la familia	83
9.6.3.	Antecedentes familiares de cardiopatía isquémica precoz en la familia	83
9.6.4.	Antecedentes familiares de accidente cerebrovascular precoz en la familia.....	84
9.7.	Variables ecográficas	84
9.7.1.	Placas de ateroma	84
10.	TÉCNICAS	84
10.1.	Ecografía carotídea	84
10.2.	Extracción sanguínea por venopunción	86
11.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	86
	RESULTADOS	88
1.	VARIABLES DEMOGRÁFICAS Y EPIDEMIOLOGICAS	88
2.	CARACTERÍSTICAS DE LA ESPONDILOARTROPATÍA	88

3.	PARÁMETROS DE ACTIVIDAD E INFLAMACIÓN EN LA ESPONDILOARTROPATÍA	89
4.	TRATAMIENTOS PARA LA ESPONDILOARTROPATÍA	92
5.	FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR Y TRATAMIENTO	94
6.	ANTECEDENTES PERSONALES Y FAMILIARES DE EVENTOS CARDIOVASCULARES	96
7.	PARÁMETROS ANALÍTICOS	97
8.	PARÁMETROS BIOMÉTRICOS	99
9.	PARÁMETROS ECOGRÁFICOS	100
10.	ESTUDIO DE RELACIÓN DEL GIM CON LA EDAD EN GRUPO TRATADO CON INFLIXIMAB Y GRUPO NO TRATADO CON INFLIXIMAB: REGRESIÓN LINEAL	101
10.1.	GIM medio derecho en varones recibiendo o no TB	103
10.2.	GIM medio derecho en mujeres recibiendo o no TB	104
10.3.	GIM medio izquierdo en hombres recibiendo o no TB	106
10.4.	GIM medio izquierdo en mujeres recibiendo o no TB	108
11.	COMPARATIVA DE GIM MUESTRAL RESPECTO POBLACIÓN GENERAL	109
12.	COMPARATIVA DE GIM ENTRE PACIENTES CON Y SIN TERAPIA BIOLÓGICA	112

13.	COMPARATIVA DE DIFERENTES PARÁMETROS ENTRE PACIENTES CON Y SIN TERAPIA BIOLÓGICA	113
14.	COMPARATIVA DE DIFERENTES PARÁMETROS EN FUNCIÓN DEL TIEMPO DE EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD	117
	DISCUSIÓN	121
	CONCLUSIONES	142
	ANEXOS	144
1.	CUESTIONARIO EPIDEMIOLÓGICO	144
2.	INFORMACIÓN DEL ESTUDIO Y CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE	146
3.	CUESTIONARIO BASDAI	148
4.	CUESTIONARIO BASFI	149
5.	VALORES DE GIM EN POBLACIÓN GENERAL EN ESTUDIOS DE REFERENCIA	152
	BIBLIOGRAFÍA	154

ÍNDICE DE TABLAS:

TABLA 1. Criterios de clasificación de la espondilitis anquilosante	28
TABLA 2. Criterios ASAS de clasificación para EspA axial	30
TABLA 3. Valores de referencia para cada AINE según el ASAS-AINE score	39
TABLA 4. Principales estudios sobre los valores de referencia poblacionales de GIM	76
TABLA 5. Distribución de GIM por percentiles por edad y sexo tras agrupar la edad en 3 intervalos	77
TABLA 6. Características demográficas y epidemiológicas de los pacientes del estudio	88
TABLA 7. Características de la EspA en los pacientes del estudio	89
TABLA 8. Parámetros de inflamación y actividad de la EspA en los pacientes	90
TABLA 9. Tratamientos recibidos por los pacientes en el momento del estudio	93
TABLA 10. Distribución de factores de riesgo cardiovascular y tratamiento de los mismos en la muestra.....	95
TABLA 11. Antecedentes de eventos cardiovasculares en la muestra	96
TABLA 12. Parámetros analíticos en la muestra	98

TABLA 13. Parámetros biométricos en la muestra	99
TABLA 14. GIM medio CC derecha y CC izquierda global.	
Presencia de placas de ateroma en la muestra	100
TABLA 15. Coeficientes de las ecuaciones de regresión lineal para GIM medio dcho frente edad en varones sin terapia biológica	103
TABLA 16. Coeficientes de las ecuaciones de regresión lineal para GIM medio dcho frente edad en varones con infliximab	104
TABLA 17. Coeficientes de las ecuaciones de regresión lineal para GIM medio dcho frente edad en mujeres terapia biológica	105
TABLA 18. Coeficientes de las ecuaciones de regresión lineal para GIM dcho medio frente edad en mujeres con infliximab	105
TABLA 19: Coeficientes de las ecuaciones de regresión lineal para GIM medio izdo frente edad en varones terapia biológica	106
TABLA 20: Coeficientes de las ecuaciones de regresión lineal para GIM medio izdo frente edad en varones con infliximab	107
TABLA 21: Coeficientes de las ecuaciones de regresión lineal para GIM medio izdo frente edad en mujeres terapia biológica	109
TABLA 22: Coeficientes de las ecuaciones de regresión lineal para GIM medio izdo frente	

edad en mujeres con infliximab	109
TABLA 23: Comparación de GIM entre controles y población del estudio	110
TABLA 24: Comparativa GIM izquierdo y derecho en TB=sí y TB=no	112
TABLA 25: Comparativa GIM por edad y sexo para los diferentes tratamientos	113
TABLA 26: Comparativa de los diferentes parámetros de estudio en función de los tratamientos	114
TABLA 27: Comparativa de los diferentes parámetros de estudio en función de los tratamientos	116
TABLA 28: Comparativa de diferentes parámetros en función de tiempo de evolución.....	118
TABLA 29: Comparativa de diferentes parámetros en función de tiempo de evolución en variables de más de dos categorías	119
TABLA 30: Relación del tiempo de evolución para variables cuantitativas	120

ÍNDICE DE FIGURAS:

Figura 1: Representación del árbol carotídeo y placa de ateroma según el protocolo de Mannheim	48
Figura 2: Medición del GIM en la carótida común (Imagen propia,	

Dr. Aramburu)	85
Figuras 3-6: representación de la distribución de GIM por edad en pacientes divididos por sexo y lado de valoración	110

ABREVIATURAS:

ACV: Accidente cerebrovascular.

AINE: Antiinflamatorio no esteroideo.

AR: Artritis reumatoide.

ASDAS: *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score.*

BASDAI: *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index.*

BASFI: *Bath Ankylosing Spondylitis Function Index.*

BASMI: *Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index.*

COX: Ciclooxygenasa.

CT: Colesterol total.

RMN: Resonancia magnética nuclear.

HLA: *Human Leukocyte Antigen.*

EA: Espondilitis anquilosante.

EspA: Espondiloartropatía axial.

DM: Diabetes Mellitus.

FAME: Fármaco modificador de la enfermedad.

FRCV: Factores de riesgo cardiovascular.

GIM: Grosor íntima-media.

HDL: *High density lipoprotein.*

HTA: Hipertensión arterial.

IA: Índice de aterogenicidad.

IAM: Infarto agudo de miocardio.

IFX: Infliximab.

IL: Interleukina.

IMC: Índice de masa corporal.

IRC: Insuficiencia renal crónica.

LDL: *Low density lipoprotein*.

NO: Óxido nítrico.

PCR: Proteína C reactiva.

PG: Prostaglandina.

TB: Terapia biológica.

TNF alfa: Factor de necrosis tumoral alfa.

VSG: Velocidad de sedimentación globular.

ABSTRACT:

1. INTRODUCTION:

Ankylosing spondylitis (AE) and the recently coined concept of axial spondyloarthritis (AEspA) are inflammatory diseases that affect mainly young men. They produce pain and progressive mobility limitation of axial skeleton as well as peripheral articulation and systemic involvement.

The non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) have been the cornerstone of the therapy for this disease for years, because they reduce the pain. However, NSAIDs increase cardiovascular risk.

Infliximab (IFX) is a drug of the family of monoclonal antibody against tumoral necrosis factor alpha (TNF alpha). These therapies have changed dramatically the treatment of AEspA because of its effectiveness in controlling disease activity.

The cardiovascular risk is consequence of the atherosclerosis process and it causes cardiovascular events (cerebrovascular and cardiovascular disease...). Atherosclerosis is an inflammatory process that involves vascular vessels and it has four phases: endothelial dysfunction, arterial stiffness and increase intima-media thickness (IMT) and atheroma plaque formation. The measurement by ultrasonography of IMT is an easy and economic method for the evaluation of cardiovascular risk.

The cardiovascular events are increased in AEspA. The causes of this phenomenon are various. Many studies show that different cardiovascular risk factors (CVRF) are more prevalent in AEspA: metabolic syndrome, obesity, hypertension (HTA), or Diabetes Mellitus (DM). On the other hand, the inflammation burden itself could contribute to cardiovascular risk: different cytokines as adipokines are involved in insulin resistance, abdominal obesity

and production of pro-inflammatory cytokines as TNF alpha. Finally, the NSAIDS intake could have a negative impact in these patients.

All that phenomena determine that IMT are increased in AEspA.

The influence of different therapies for AEspA in cardiovascular risk is not cleared. NSAIDS may increase it, but biologic therapy (BT) as anti TNF alpha may have a positive influence in it: decreasing inflammation, levels of TNF alpha or NSAIDS intake.

2. JUSTIFICATION OF THE STUDY:

The realization of a study that measures a marker of subclinical atherosclerosis (IMT in common carotid) in two different groups (first one with BT and second one without BT) may add evidence about the influence of different therapeutic modalities in cardiovascular risk.

3. HYPOTHESIS:

Subclinic atherosclerosis measured in IMT of common carotid in patients treated with IFX is lower than the patients not treated with BT in patients with AEspA.

4. MAIN OBJECTIVE:

To study whether IMT of far wall of common carotid is different depending on the treatment modality (IFX or non BT therapy) in a sample of patients diagnosed of AE or AEspA assisted in Gregorio Marañón Hospital, Madrid.

5. SECONDARY OBJECTIVES:

1. To describe the prevalence of cardiovascular events in a sample of patients with AEspA assisted in Gregorio Marañón Hospital.
2. To describe the prevalence of CVRF in a sample of patients with AEspA assisted in Gregorio Marañón Hospital.
3. To study the relationship between IMT, CVRF, clinical activity parameters, atheroma plaques and treatment modality in a sample of patients with AEspA assisted in Gregorio Marañón Hospital.

6. DESIGN:

Cross-sectional study.

7. SAMPLE:

A total of 119 AEspA patients were included between 2011 and 2012. All patients fulfilled AE 1982 New York or AEspA ASAS criteria. 83 patients were treated with IFX and 36 without BT. The range of age was 18-80 years and all of them were Caucasians.

8. INCLUSION CRITERIA:

1. Patients who fulfilled AE 1982 New York or AEspA ASAS criteria.

2. Patients over 18 years-old.

9. EXCLUSION CRITERIA:

1. Patients under 18 years-old.
2. Patients with cognitive difficulties to understand the study.
3. Patients diagnosed of other autoimmune diseases except psoriasis or inflammatory bowel disease.

10. METHODS:

The study was made in Gregorio Marañón Hospital. Each patient signed voluntarily the informed consent. Complete anamnesis, physical examination (including weight and height) was made. All patients completed the *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)* and *Bath Ankylosing Spondylitis Function Index (BASFI)* and an epidemiologic survey (that included age, date of symptoms onset, date of diagnosis, smoke habits, NSAIDS and corticoesteroids intake, cardiovascular and cerebrovascular personal and familiar antecedents, and comorbidities).

Afterwards a blood test sample was taken (after at least 8 hours fasting) and B mode ultrasonography was done. Blood tests included glycemia, glycosilated hemoglobin a1c, total cholesterol (TC), High Density Lipoprotein (HDL) cholesterol, Low Density Lipoprotein (LDL) cholesterol, aterogenicity index (AI), triglycerides (TG), uric acid, sedimentation rate (SR) y C reactive protein (CRP). The ultrasonography was made to determine the mean IMT of far wall of common carotid of right and left sides. Atheroma plaques were registered if

visualized. The ultrasound study was made by myself under supervision of Ultrasound section of Rheumatology Service of Gregorio Marañón Hospital. 14 measurements (from a total of about 400) were eliminated prior the statistical analysis because fulfilled criteria of out-layer.

The comparison of IMT was made by sex and age range with references of general population from reference studies. The age ranges were: under 45 years, from 45 to 65 years and over 65 years. Patients with DM, altered fasting glucose, cardiovascular events and renal insufficiency were excluded from the IMT analysis.

Finally, the medical history of every patient was revised to complete the data collection.

The systematic bibliographic research about related articles was made in MedLine and Cochrane Library.

11. STATISTICAL ANALYSIS:

The occurrence percentage and recount was made for qualitative variables. The mean, standard deviation and range were calculated for quantitative variables.

Dispersion diagrams and linear regression lines were made to investigate the relationship between mean IMT left and right common carotid and age groups.

The relationship between IMT in patients with BT and without BT was made by U Mann Whittney test.

The analysis of the relationship between the different parameters in patients with BT and without BT was calculated with T of Student (for parametric analysis) and U Mann-Wittney (for non parametric analysis).

The analysis of the relationship between different parameters and disease evolution was calculated with T of Student for independent variables (parametric analysis) and U Mann-Whittney (non parametric analysis).

The ANOVA test (for parametric variables) and Kruskal-Wallis test was calculated for variables with more than 2 categories. The Pearson correlation coefficient was done to study the relationship between time of evolution with quantitative variables.

12. RESULTS:

Total number of patients was 119. Eighty-three were men (72,3%) and thirty-three were women (27,7%). The mean age was 49,3 years SD: 12,84 (24-78). The mean time of evolution was 21,96 years SD: 11,79 (1-53).

83 patients (69,74%) was treated with IFX and 36 (30,25%) was without BT.

The mean time of treatment with IFX was 5,52 years (0-11).

The mean BASFI was 3,33 (0-9,2) for patients with BT and 2,9 (0-9,4) for patients without BT. The mean BASDAI was de 3 (0-8,5) for patients with BT and 3,86 (0-9,3) for patients without BT. The mean BASDAI ≥ 4 was 31,3% for patients with BT and 41,7% for patients without BT. The 19,5% of patients with BT and 28,6% of patients without BT had CRP $>0,8$ mg/dL. The 28,9% of patients with BT and 27,8% of patients without BT had SR >14 mm/h. The mean NSAIDS intake measured with ASAS-NSAID score was 14,17 in patients with IFX and 25,27 in patients without BT. 17 patients (14,28%) was treated with corticoesteroids. The higher number of patients with corticoesteroids and the higher doses were observed in patients with IFX.

The 5% of patients with BT and 11,1% of patients without BT presented DM. Altered fasting glucose was seen in 2,4% y 5,5% respectively. The 57% with BT and 52,8% without

BT had hypercholesterolemia, the 22,8 % with BT and 27,8% without BT had hypertriglyceridemia. The 30,12% with BT with BT and 30,55% without BT had HTA. The rate current smoker/former smoker/non-smoker was: 21,7%-33,7%-44,6% in BT group and 27,8%-33,3%-38,4% in non BT group. The 17,3% with IFX and the 25% without IFX had hyperuricemia.

The mean body mass index (BMI) was 26,8 (19,1-35,9) in patients with BT and 27,8 (19,4-38,3) in patients without BT. The 36,7% with BT and the 43,7% without BT had overweight, and the 25,1% with BT and the 28,1% without BT had obesity.

Regarding to cardiovascular and cerebrovascular events, none presented ischemic cardiopathy. The 2,4% with BT and the 2,8% without BT had personal antecedents of stroke.

The mean total cholesterol was 193,1 (126-264) in BT and 192,6 (118-264) without BT. The 13,3% and 5,6% had low HDL respectively.

The atherogenicity index was elevated in 6,1% with BT and in 8,5% without BT.

The mean of right IMT in men under 45 years was 530,8 +/- 48,6 in BT and 520,8 +/- 87,3 (P=0.689). Between 45-65 years was 542,9 +/-74,3 in BT and 570,4 +/-112 (P=0.563). In men over 65 years was 618 +/-43,8 in BT and 645,3 +/-71,4 (P=0.558).

The mean of left IMT in men under 45 years was 537,8 +/-113,1 in BT and 564 +/- 112,9 (P=0.686). Between 45-65 years was 589,6 +/-97,9 in BT and 640,6 +/-126,6 (P=0.235). In men over 65 years was 698,7 +/-199 in BT and 798,1+/-57,6 in no BT (P=0.439).

The mean of right IMT in women under 45 years was 519,7 +/-88.8 in BT and 473 +/- 43,3 in no BT (P=0.606). Between 45-65 years was 581,2 +/-50.4 in BT and 548,3 +/-104,8 in no BT (P=0.474). In women over 65 years was 721,0 +/-42,4 in BT and 644,5 +/-19.8 in non BT (P=0.121).

The mean of left IMT in women under 45 years was 503,3 +-105 in BT and 435,5+-68 in no BT (P=0.439). Between 45-65 years was 667,5 +49,2 in BT and 631 +-88,8 in no BT (P=0.499). In women over 65 years there was no patients in BT and 577 +-86,1 in no BT.

The equations of lineal regression showed that the mean right IMT increased with the age in men with BT and without BT and in women with and without BT. The men with BT was the only group that showed a correlation IMT with age in the case of mean left IMT. The dispersion diagrams did not demonstrate differences between patients with BT and without BT.

In general, mean IMT in left and right side tended to be higher in our sample for men and women under 45 years than general population. After 45 years-old the this tendency changed and IMT turn lower in our patients compared to general population. This tendency is particularly remarkable in mean left IMT of women.

13. DISCUSSION:

The principal aim of this study is to search evidences that support the hypothesis that IMT is different in patients with BT and without BT. We do not find significant differences. Probably our sample was not big enough to demonstrate it.

The same cause probably is the reason why we did not confirm that IMT increase with age in all groups (mean left IMT in women and left IMT in men without BT).

The cervical ankyloses that presented certain patients could determine difficulties for measure IMT, because it was not possible to rotate the neck.

The mean right and left IMT for men and women was higher respect population references in patients under 45 years-old. The slope of the line of our sample is smaller than the population one, so the sample and population IMT line crosses at age 50 years. After 55

years-old the slope of the sample line increases, but the values of sample IMT did not reach the population IMT even over 65 years-old. In the case of mean left IMT for women, the population and sample IMT are similar from 20 to 55 year. After that age, the slope of our sample change of sense, so IMT reduced with the age. The results did not reach the statistic signification. The hypothetical causes of this phenomenon are multiple. First, natural history of the AspA may explain the velocity of growth of the IMT gets slow with the age, because the inflammation and IMT tends to diminish with the time. Second, the effect of therapy may play a role, because controlling the inflammation during the time the velocity of growth of IMT may decrease. However, the small sample size, the presence of old population in the study (with an increased number of CVRF present), or presence of patients on treatment with antiagregant or anticoagulant treatment difficult the interpretation of the results.

The prevalence of CVRF is similar in our study to others of our environment.

The age, SR, CRP, CVRF, BASDAI, concomitant therapy, and analytic parameters were similar in both groups, with or without BT. This fact may mean that CVRF did not differ a lot in both groups encourage to design further studies to compare IMT in different therapies. However, the prevalence of DM and high CT was higher in patients without BT and corticosteroids intake, low HDL cholesterol, increased IA and hyperuricemia were higher in patients with BT.

The group with IFX received more frequently and at higher doses treatment with corticosteroids. However, the prevalence of DM was lower in this group respect the group without BT and general population of Spain. The possible explanation of this fact is that IFX inhibits the formation of TNF alpha, that have an important role in insulin resistance.

The NSAIDS intake measured with ASAS-NSAID score was lower than expected. The group without BT was the one with a higher NSAID use, and it was only the 25% of the maximal dose. The impact of NSAID use may be lower in CVRF at least in our sample. Despite of the

new tools as ASAS-NSAID allow know quantitatively the NSAID intake during a period of time, the calculation of cumulating dose and its impact in cardiovascular risk is difficult.

The prevalence of ischemic cardiopathy and stroke were much lower than general population. The statistical analysis of them was not possible. Treatment for AspA may play a role in this phenomenon or it might be due to small sample size.

The prevalence of atheroma plaques observed in our sample was 7,56% in total, higher in the group without BT. These data are lower than expected compared with other studies with spondyloarthropaties. This might be explained because we did not explore systematically the presence of plaques, but the high presence of BT in our sample may play a role.

14. CONCLUSIONS:

This study did not demonstrate differences in IMT, distribution of CVRF, cardiovascular events or atheroma plaques in the different modalities of treatment for AspA, However, the distribution of CVRF may not be very different in both groups regarding to our results. This study may base further studies with bigger sample size and longitudinal design.

RESUMEN:

1. INTRODUCCIÓN:

La recién acuñada espondiloartritis axial (EspA), que incluye a la espondilitis anquilosante (EA) es una enfermedad inflamatoria que afecta principalmente a varones jóvenes. Característicamente produce dolor y limitación funcional progresiva del esqueleto axial, además de otras manifestaciones como artritis periférica, uveítis, entesitis y manifestaciones sistémicas.

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) han sido durante muchos años y aún son la piedra angular del tratamiento de esta enfermedad. En los últimos años las terapias biológicas, en especial los fármacos dirigidos contra el TNF alfa, como el infliximab, han significado un cambio disruptivo en el tratamiento, especialmente para los casos moderados y graves. Estos fármacos producen una dramática disminución de la inflamación sistémica provocada por la enfermedad.

La incidencia de eventos cardiovasculares está aumentada en las EspA. Las causas de este fenómeno son diversas. Los pacientes con EspA asocian comorbilidades que favorecen el desarrollo de aterosclerosis como síndrome metabólico, obesidad, hipertensión arterial (HTA) o diabetes mellitus (DM). La propia inflamación sistémica provocada por la enfermedad parece contribuir de manera muy significativa al desarrollo de aterosclerosis. El riesgo de padecer eventos cardiovasculares es consecuencia de la aterosclerosis. La aterosclerosis es el resultado de un proceso inflamatorio iniciado en los vasos sanguíneos que comprende tres fenómenos sucesivos: disfunción endotelial, rigidez arterial y aumento del grosor íntima-media (GIM). El resultado es la formación de placas de ateroma. La medida de la arteria carótida común del GIM mediante ultrasonografía parece una forma sencilla y económica de valorar el grado de aterosclerosis y el riesgo

cardiovascular asociado. El GIM está aumentado en los pacientes con EspA, explicando el mayor riesgo cardiovascular que padecen las personas con esta enfermedad.

Es conocida la eficacia de los anti-TNF, como infliximab, en el tratamiento de la EspA y en la reducción de la inflamación sistémica producida por la enfermedad. Sin embargo, no se ha estudiado el impacto que esta reducción de la inflamación puede producir sobre el desarrollo de aterosclerosis en estos pacientes. Una forma sencilla de medir este efecto es la medición de GIM en pacientes con EspA.

2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO:

El estudio del GIM, como parámetro de ateromatosis subclínica en pacientes tratados con IFX en comparación con pacientes no tratados con estas terapias puede ayudar a conocer si estas TB pueden reducir el riesgo CV en estos pacientes.

3. HIPÓTESIS:

Los pacientes con EspA tratados con terapias biológicas como infliximab tienen un GIM de la arteria carótida común menor que el que presentan los pacientes tratados con AINE.

4. OBJETIVO PRINCIPAL:

Estudiar si el GIM de la pared distal de la carótida común difiere en función del tipo de tratamiento (IFX o sin TB) en una población de pacientes con EspA.

5. OBJETIVOS SECUNDARIOS:

1. Describir la prevalencia de eventos cardiovasculares en una población de pacientes con EspA.

2. Describir la prevalencia de placas de ateroma y factores de riesgo cardiovascular (FRCV) en una población de pacientes con EspA.

3. Estudiar la relación entre el GIM y los FRCV, parámetros de actividad clínica, placas de ateroma, el tiempo de evolución de la enfermedad y el tipo de tratamiento en una población de pacientes con EspA.

6. DISEÑO:

Estudio descriptivo transversal.

7. POBLACIÓN:

Pacientes atendidos en el Servicio de Reumatología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón durante los años 2010 y 2011.

8. CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

1. Pacientes que cumplieran criterios de Nueva York de 1982 de EA o criterios de clasificación ASAS para EspA.
2. Pacientes mayores de 18 años.
3. Accedieron a participar en el estudio y firmaron el consentimiento.

9. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

1. Pacientes menores de 18 años.
2. Pacientes con dificultades cognitivas para la comprensión y/o realización del mismo.
3. Pacientes con diagnóstico de otras enfermedades inflamatorias (a excepción de enfermedad inflamatoria intestinal, uveítis ó psoriasis).

10. MÉTODOS:

Para cada paciente se realizó anamnesis, exploración física completa incluyendo peso, talla y cumplimentación de cuestionarios de actividad (*Bath Ankylosing spondylitis disease Activity Index*, BASDAI), funcionalidad (*Bath Ankylosing Spondylitis Function Index*, BASFI) y encuesta epidemiológica (edad, fecha inicio de los síntomas de la enfermedad, fecha de diagnóstico de la enfermedad, tabaquismo, cantidad de AINE y tipo tomados diariamente, consumo de corticoesteroides, presencia de eventos cardio y cerebrovasculares familiares y personales y presencia de otras comorbilidades). Posteriormente se realizó extracción de sangre para análisis clínicos (tras 8 horas de ayuno) y realización de ecografía en modo B. Las determinaciones analíticas incluyeron glucemia, hemoglobina glicosilada, colesterol total (CT), lipoproteína de alta densidad (HDL),

lipoproteína de baja densidad (LDL), índice de aterogenicidad (IA), triglicéridos (TG), ácido úrico, velocidad de sedimentación globular (VSG) y proteína C reactiva (PCR). La ecografía se realizó para determinar el GIM medio del lado izquierdo y derecho medido en micrómetros, realizándose 2 determinaciones de cada lado en cada paciente. La presencia de placas de ateroma también se registró si se visualizaban. El estudio ecográfico fue realizado por el autor de la tesis y bajo la supervisión del equipo de ecografía del Servicio de Reumatología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón. La comparativa del GIM se realizó por rango de edad y sexo con referencias de población sana extraídas de estudios de referencia. Los rangos de edad se agruparon en 3 segmentos: menores de 45 años, entre 45 y 65 años y mayores de 65 años. Se excluyó del análisis del GIM pacientes con DM, glucemia alterada en ayunas o eventos cardiovasculares.

La búsqueda bibliográfica sistemática sobre artículos relacionados con el tema se realizó a través de MedLine y Cochrane Library.

11. ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Para todas las variables categóricas o cualitativas se realizó recuento y se calculó el porcentaje de ocurrencia. Para las variables cuantitativas se calculó la media, desviación típica y rango (mínimo-máximo).

Para calcular la relación entre GIM medio izquierdo y derecho de los grupos de edad y tratamiento se realizaron diagramas de dispersión y se elaboraron rectas de regresión lineal.

El estudio de la relación entre el GIM en pacientes con IFX y sin IFX se hizo mediante la prueba de U Mann Whittney.

En el análisis de la relación de los diferentes parámetros en los pacientes con y sin IFX se utilizó la prueba de la t de Student para variables independientes si se cumplían los

supuestos para hacer un análisis paramétrico y la prueba de U Mann Whitney si no se cumplían dichos supuestos.

Para la relación de entre los diferentes parámetros con la evolución de la enfermedad se utilizó la t de Student para variables independientes (para análisis no paramétrico) y la U de Mann Whitney (para análisis no paramétrico). Para variables de más de dos categorías la prueba ANOVA (para variables paramétricas) y el test de Kruskal-Wallis (para el equivalente no paramétrico). Se estudió la relación del tiempo de evolución con las variables cuantitativas por medio del coeficiente de correlación de Pearson.

12. RESULTADOS:

Del total de 119 pacientes, 86 eran hombres (72,3%) y 33 mujeres (27,7%). La edad media fue de 49,3 años +/- 12,84 y el rango de edad fue de 24 a 78 años. El tiempo medio de evolución de la EspA fue 21,96 años +/-11,79 con un rango de 1 a 53.

El BASFI medio para los pacientes tratados con IFX fue 3,33 (rango 0-9,2) y para los pacientes sin TB fue de 2,9 (rango 0-9,4). El BASDAI medio en los pacientes sin tratamiento con terapias biológicas fue de 3,0 (0-8,5) y en los pacientes sin TB fue 3,86 (0-9,3). El BASDAI ≥ 4 fue 31,3% en los tratados con IFX y el 41,7% en los tratados sin TB.

El 19,5% de pacientes en TB tenía elevación de PCR $>0,8$ mg/dL respecto al 28,6% de no TB. El 28,9% de pacientes en TB y el 27,8% de pacientes no en TB tenían la VSG mayor de 14mm/h.

83 pacientes (69,74%) estaban en tratamiento biológico con IFX en el momento del estudio, y 36 (30,25%) pacientes sin TB.

El consumo medio de AINE medido mediante el ASAS-AINE score fue en los pacientes tratados con IFX de 14,17 y en los pacientes sin TB 25,27. El tiempo medio de tratamiento con IFX fue 5,52 años con un rango de 0 a 11.

El tratamiento con corticoesteroides se observó en 17(14,28%) casos (8 con dosis de prednisona equivalente ≤ 5 mg/día, 0 con dosis entre 5 y 10 mg/24 h; 9 con dosis entre 10 y 20 mg/24 h; y 9 con dosis indeterminada).

En la muestra, el 5,0% de los pacientes con IFX presentaba diabetes mellitus, mientras que el 11,1% de los que no la recibían eran diabéticos.

Respecto al perfil lipídico y la hipertensión (HTA) se distribuían de manera similar en ambos grupos: el 57,0% de los tratados con T con IFX B y el 52,8% de los no tratados con TB padecía hipercolesterolemia, el 22,8 % de los de TB frente al 27,8% sin ella presentaba hipertrigliceridemia. El 30,12% de pacientes con TB era hipertenso comparado con el 30,55% de pacientes sin TB.

El tabaquismo se distribuía de la siguiente manera. La relación fumador/a- exfumador/a-no fumador/a fue 21,7%-33,7%-44,6% en el grupo con IFX y 27,8%-33,3%-38,4% en el grupo sin TB.

El índice de masa corporal (IMC) medio fue de 26,8 (rango 19,1-35,9) para pacientes con TB y 27,8 (rango 19,4-38,3) para pacientes sin TB. El 25,1% de pacientes con IFX y 28,1% de pacientes sin TB presentaban obesidad.

Respecto a eventos cardiovasculares, no se encontraron antecedentes personales de cardiopatía isquémica en ningún paciente. El 2,4% de pacientes con TB tenían antecedentes personales de ACV frente al 2,8% de los pacientes sin TB.

El colesterol total medio en pacientes con IFX fue 193,1 mg/dL (rango: 126-264) frente a 192,6 mg/dL (rango: 118-264) sin TB. El porcentaje de pacientes con HDL

disminuido fue del 13,3% en pacientes tratados con IFX frente al 5,6% en pacientes no tratados con biológicos

El índice de aterogenicidad estaba elevado en un 6,1 y en un 8,5% de los pacientes con TB y sin TB, respectivamente.

Para valorar si existían diferencias en el GIM de los pacientes con y sin IFX se utilizó la prueba de Mann-Whitney.

El GIM medio derecho para varones menores de 45 años fue de 530,8 micrómetros +- 48,6 en pacientes con IFX y 520,8 +-87,3 (P=0.689). Entre 45-65 años fue 542,9 +-74,3 en TB frente al 570,4 +-112 (P=0.563). En mayores de 65 años fue 618 +-43,8 frente a 645,3 +-71,4 (P=0.558). No se alcanzó la significación estadística en ningún caso.

El GIM izquierdo para varones menores de 45 años fue de 537,8 +-113,1 en TB frente a 564 +-112,9 (P=0.686). Entre 45-65 años fue de 589,6 +-97,9 en TB frente a 640,6 +-126,6 en no TB (P=0.235). En mayores de 65 años fue del 698,7 +-199 en TB frente a 798,1+-57,6 en no TB (P=0.439).

El GIM derecho para mujeres menores de 45 años fue 519,7 +-88.8 en TB frente a 473 +-43,3 en no TB (P=0.606). Entre 45-65 años fue 581,2 +-50.4 en TB frente a 548,3 +-104,8 en no TB (P=0.474). En mayores de 65 años fue 721,0 +-42,4 en TB frente a 644,5 +-19.8 en no TB (P=0.121). No se alcanzó la significación estadística en ningún caso.

El GIM izquierdo para mujeres menores de 45 años fue 503,3 +-105 en TB frente a 435,5+-68 en no TB (P=0.439). Entre 45-65 años fue 667,5 +49,2 en TB frente a 631 +-88,8 en no TB (P=0.499). En mayores de 65 años en TB no hubo ningún paciente. En no TB fue 577 +-86,1. No se alcanzó la significación estadística en ningún caso.

Al realizar las ecuaciones de regresión lineal de edad respecto a GIM mostraron que el GIM aumentaba con la edad en varones y mujeres en el caso de GIM medio derecho (en

el grupo tratado con terapia biológica y en el grupo sin terapia biológica). En el caso de GIM izquierdo sólo se demostró que aumentaba con la edad en los varones con TB.

En los diagramas de dispersión no se demostró diferencias estadísticamente significativas en TB=sí respecto TB=no.

En general, se observa que el GIM medio de ambos lados tiende a ser algo mayor en la muestra de nuestro estudio para hombres y mujeres en el rango de edad de <45 años, pero posteriormente se invierte la tendencia, pasando a ser mayor en los grupos de edad de 45-64 y 65-84 años. Esta tendencia es particularmente llamativa en el GIM medio izquierdo de las mujeres.

13. DISCUSIÓN:

No se encontraron diferencias en el GIM de la arteria carótida común entre los pacientes con EspA tratados con IFX llos no tratados con IFX.

Las causas para no encontrar diferencias son variadas. El primer grupo de causas tienen que ver con la población del estudio.

La prevalencia de factores de riesgo cardiovascular clásicos fue similar en nuestro estudio a los estudios realizados en nuestro entorno. No se encontraron diferencias entre los dos grupos de nuestra muestra. La edad, distribución por género, RFA, FRCV, DM, hipercolesterolemia, hiperuricemia, IRC, HTA, tabaquismo actual o previo, IMC) índices de actividad de la enfermedad (BASDAI), tratamientos concomitantes y parámetros analíticos fueron bastante similares en ambos grupos, salvo en el caso de la DM (más frecuente en pacientes sin TB), hiperuricemia (más frecuente en pacientes no tratados con IFX) y tratamiento esteroideo (mayor en pacientes con TB). En cualquier caso, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas en ningún supuesto. Esto es probablemente

debido al pequeño tamaño muestral, aunque el hecho de que no difieran significativamente alientan la realización de futuros trabajos en esta línea.

La diferencia en el tratamiento esteroideo en ambos grupos fue notable. El 14,28% del total estaba en tratamiento esteroideo. El grupo de tratamiento con IFX era el que

recibía tratamiento con más frecuencia y a dosis más altas. La razón de este fenómeno es que los pacientes con IFX reciben con frecuencia tratamiento con glucocorticoides parenterales como premedicación antes de los ciclos. (ponlo antes)

La prevalencia de DM fue menor en pacientes con TB respecto a lo esperado. Este hecho es paradójico si se tiene en cuenta que el grupo con IFX toma glucocorticoides con más frecuencia y a mayor dosis. La posible explicación de este hecho esté en que IFX inhibe la formación de TNF alfa, que a su vez es un mediador importante en el desarrollo de la resistencia insulínica. Otra posible explicación es que el grupo con IFX son pacientes más jóvenes.

El consumo de AINE medido mediante el ASAS AINE fue menor al esperado en ambos grupos. El grupo sin TB tomaba casi el doble de AINE de media que el grupo sin TB, aunque en cualquier caso la tasa de consumo de AINE medio fue el 25% del consumo a dosis plenas. Esto hace pensar que el impacto de los AINE es menor a lo esperado en nuestra muestra. Pese a tener actualmente herramientas para calcular la dosis de AINE que un paciente ha tomado a lo largo del tiempo (como el ASAS-AINE de este estudio), el cálculo de la dosis acumulada de AINE es metodológicamente difícil. Es posible que el impacto de los AINE en el riesgo cardiovascular está sobrevalorado por el uso de rofecoxib (retirado) y usado en estudios históricos.

Por otra parte, el impacto de los glucocorticoides en el riesgo cardiovascular en estos pacientes sea menor debido a que las dosis que toman son menores que en otras enfermedades como la AR.

La prevalencia de eventos cardiovasculares (cardiopatía isquémica y enfermedad cerebrovascular) en nuestros pacientes con EspA tratados o no con infliximab fue menor de la esperada, incluso comparada con población general con la misma distribución de edad y género), mucho menos prevalentes en nuestra muestra que en la población general. No fue posible análisis estadístico de los mismos. Es llamativo la baja tasa de eventos cardiovasculares en nuestra muestra, teniendo en cuenta la tasa de factores de riesgo cardiovascular. Posiblemente este fenómeno se deba al pequeño tamaño muestral o en el caso de los pacientes con IFX, a que los eventos cardiovasculares disminuyan por efecto de dicho tratamiento. Los pacientes sin TB quizá se beneficien de la menor carga inflamatoria.

La prevalencia de placas de ateroma observadas en nuestra muestra fue muy baja en la muestra del 7,56%. La prevalencia fue mayor en pacientes sin IFX (4 pacientes, 12,12%) frente a 5 pacientes (6,1%) con IFX, no estadísticamente significativo. En estudios similares la prevalencia es mayor, alcanzando el 30%. Ello es debido probablemente a que la búsqueda de placas de ateroma no se hizo de manera sistemática en este estudio. La edad media media fue similar, aunque la proporción de hombres fue mayor en nuestro estudio y la duración de la enfermedad mayor. Otro dato interesante es que la presencia de placas de ateroma se relacionó el tiempo de evolución de la enfermedad ($t=0.187$, $p<0.001$). De todos modos, el tiempo de evolución está relacionado con la edad, con lo cual podría ser un factor de confusión.

El GIM medio derecho e izquierdo para hombres y mujeres fue mayor respecto a la referencia poblacional en pacientes menores de 45 años. La pendiente de la recta muestral es menor que la poblacional, de manera que el GIM muestral y poblacional se igualan aproximadamente a los 45-55 años y después de los 55 años la pendiente de la recta muestral aumenta, pero no vuelve el GIM muestral a superar el general. En el caso del GIM izquierdo de las mujeres el GIM muestral y general son aproximadamente iguales hasta los 55 años, donde la pendiente cambia de sentido, con lo que los valores de GIM disminuyen. En cualquier caso, estos hallazgos no fueron estadísticamente significativos. Esto podría

deberse a que el rango de edad de población anciana podría implicar un sesgo a la hora de interpretar los datos al acumulan diferentes factores de riesgo cardiovascular, dificulta extraer conclusiones respecto a la influencia de un parámetro en concreto. La escasa cantidad de pacientes mayores de 55 años impide mayores análisis. Otra causa que puede explicar que el GIM sea mayor del esperado es la propia historia natural de las EspA. En personas jóvenes la EspA tiende a ser más activa y presentar más inflamación. Por tanto es posible que el GIM sea mayor de lo esperado. En cambio, a edades más avanzadas la actividad disminuye, con ello la inflamación y el GIM. Finalmente, el efecto del tratamiento de la espondiloartritis a largo plazo puede dar lugar a un control de la enfermedad, y con ello de el GIM.

La inconsistencia de los resultados encontrados puede explicarse también en parte por la composición de los pacientes del estudio. En primer lugar, una parte de la muestra se compone de pacientes con EspA no radiográfica: 5 pacientes (6%) de los tratados con IFX y 7 (19,4%) de los pacientes tratados sin IFX son pacientes con EspA no radiológica. Estos pacientes se caracterizan por tener menos inflamación sistémica, mayor frecuencia de género femenino y menor tiempo de evolución de la enfermedad. Es, por tanto un grupo que podría tener menor riesgo de aterosclerosis que el grupo que cumple los criterios de Nueva York de EA. El grupo con EspA no radiológica es muy pequeño en el grupo sin IFX pero casi un 20 % en el grupo sin TB.

Los pacientes del HGU Gregorio Marañón no se pueden considerar como un grupo de intervención precoz, aunque el uso de TB se ha iniciado más temprano que en otros estudios similares, por lo que la inflamación sistémica mantenida en el tiempo puede ser menor que en otros estudios.

Un tamaño muestra mayor hubiese sido de ayuda, aunque los estudios previos sobre GIM en EspA tienen un tamaño muestrar similar o inferior.

Parece que el riesgo de desarrollar aterosclerosis en pacientes con EspA está en relación con la inflamación sistémica que sufren y de su mantenimiento en el tiempo. Es lógico pensar que la inflamación sistémica que sufren y de su mantenimiento en el tiempo.

Los pacientes más susceptibles de recibir terapias biológicas son también los más susceptibles de padecer aterosclerosis temprana. La intervención temprana de estos pacientes les asemeja al grupo no tratado con TB y no es posible diferir el tratamiento con TB por motivos éticos.

El diseño de un estudio de cohortes en esta patología parece más lógico para la evaluación del riesgo cardiovascular, pero diseñar este estudio es complejo.

Finalmente, se propone el diseño de un estudio longitudinal con seguimiento durante 5 años. Para calcular la muestra necesaria, se ha tenido en cuenta que la velocidad de crecimiento superior a 0,03 um/año en varones y de 0,032 um/año de GIM se ha asociado a un aumento de eventos cardiovasculares en diferentes estudios. El cálculo de la muestra necesaria en los 2 rangos de edad (<45 años y pacientes entre 45-60 años) y teniendo en cuenta que un tercio de pacientes se perdería durante el seguimiento, sería de 88 varones y 48 mujeres, en total 136 pacientes. En dicho estudio se excluiría la población mayor de 60 años porque el mayor número de FRCV dificultaría la interpretación de los datos, a los pacientes con diagnóstico de: IRC; DM, glucemia alterada en ayunas; a los pacientes en tratamiento con anticoagulantes o antiagregantes y a los pacientes con anquilosis o limitación de la movilidad cervical (porque dificultan la adecuada valoración del GIM). La medición de placas de ateroma se haría de manera sistemática y exhaustiva y como herramienta de la valoración de la enfermedad se usarían los criterios ASDAS en lugar de BASDAI y BASFI.

14. CONCLUSIONES:

El presente trabajo no demuestra que haya diferencias entre el GIM, FRCV, eventos cardiovasculares o placas de ateroma en pacientes en TB (IFX) respecto a pacientes sin TB. No obstante, la distribución similar de la mayoría de FRCV en ambos grupos hace interesante diseñar futuros estudios en esta línea con mayor tamaño muestra y de carácter longitudinal.

INTRODUCCIÓN:

La Espondilitis anquilosante (EA) es una enfermedad inflamatoria crónica, sistémica que produce afectación del esqueleto axial especialmente en las articulaciones sacroilíacas; entesis, articulaciones periféricas y una serie de manifestaciones extraarticulares tales como uveítis. Es la mejor conocida y caracterizada de las espondiloartropatías axiales (EspAs) que incluye también la artritis psoriásica y la artritis asociada a la enfermedad inflamatoria intestinal.

1. ESPONDILOARTROPATÍA AXIAL: EVOLUCIÓN DEL CONCEPTO.

Las primeras descripciones clínicas de pacientes con EA datan del siglo XVI. Sin embargo, no fue hasta el surgimiento de la radiología cuando las espondiloartropatías (EspA) comienzan a tener entidad. Hacia 1930 Krebs, Forestier y Scott describen la sacroileítis radiográfica. En la década de los 70 del pasado siglo, Moll y Wright establecen el concepto de EspA seronegativa, que incluía diferentes enfermedades con factor reumatoide negativo y cuyo curso clínico incluía sacroileítis, oligoartritis y manifestaciones mucocutáneas similares. En dicho término estaban incluidas entidades como la EspA, la artritis psoriásica, la artritis asociada a la enfermedad inflamatoria intestinal, la enfermedad de Behçet y la enfermedad de Whipple. Más adelante, se excluyó la enfermedad de Behçet por su nula asociación con el HLA B27 y la enfermedad de Whipple por haber una causa infecciosa subyacente: *Tropherya whippelii*.

En 1961 aparece el primer consenso de criterios de clasificación de la EA (criterios de Roma). En 1966 se modifican estos criterios, resultando los criterios de Nueva York, cuya revisión de 1984 ha sido aceptada de manera mayoritaria tanto para clasificación como diagnóstico de la enfermedad durante décadas (tabla 1) **(1)**.

Tabla 1: Criterios de clasificación de la espondilitis anquilosante.

CRITERIOS DE ROMA (1961)	CRITERIOS DE N. YORK (1966)	CRITERIOS MODIFICADOS DE N. YORK (1982)
CRITERIOS CLÍNICOS		
<ol style="list-style-type: none"> 1. Dolor lumbar y rigidez de > 3 meses de evolución que no mejora con reposo. 2. Dolor y rigidez de la región torácica. 3. Limitación de la movilidad de la columna lumbar. 4. Limitación de la expansión torácica. 5. Historia o evidencia de uveítis. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Limitación de la movilidad de la columna lumbar en 3 planos: flexión anterior, flexión lateral y extensión 2. Historia de presencia de dolor dorsolumbar o en la columna lumbar. 3. Limitación de la expansión torácica >2,5 cm a nivel de 4º espacio intercostal. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Dolor lumbar y rigidez de > 3 meses que mejora con ejercicio pero no mejora con reposo. 2. Limitación de la movilidad de la columna lumbar en los planos sagital y frontal. 3. Limitación de la expansión torácica comparado con la normalidad y corregido por edad y sexo.
CRITERIOS RADIOLÓGICOS		
Cambios de sacroileítis bilaterales en radiografía simple (excluyendo cambios bilaterales de osteoartritis)	Sacroileítis grado 3-4	Sacroileítis grado >=2 bilateral o >=3 unilateral.
DEFINICIÓN DE EA:		
4 criterios clínicos y criterio radiológico.	Sacroileítis grado 3-4 y 1 ó más criterios clínicos o sacroileítis grado 3-4 unilateral o sacroileítis bilateral grado 2 y criterio clínico 1 o criterios clínicos 2 y 3.	Criterio radiológico y 1 o más criterios clínicos.

El principal problema de los criterios modificados de Nueva York es que no permiten un diagnóstico precoz de la enfermedad. Un paciente requiere de media 6-8 años de evolución para ser diagnosticado con estos criterios, debido a que es el tiempo que requiere para presentar un grado de sacroileítis identificada mediante radiografías o tomografía axial **(2)**.

El uso de la resonancia magnética nuclear (RMN) permitió en la década de 1990 detectar lesiones radiológicas precoces predictoras de evolución a lesiones de sacroileítis que sí permiten el diagnóstico según los criterios de Nueva York **(3)**. Para poder definir a estos pacientes con enfermedad precoz se acuñaron los conceptos de “EspA axial pre-radiológica” ó “EspA axial no radiológica”.

En los últimos años se han desarrollado clasificaciones para dar cabida a estos nuevos conceptos, como los criterios de la *Assessment of SpondyloArthritis international Society* (ASAS) para la clasificación de EspA axial **(4)** (tabla 2). Estos criterios introducen los hallazgos precoces de sacroileítis que se pueden verse en la RMN e incorpora otras características típicas de las EspAs que los criterios de Nueva York no contemplaban, como la presencia del HLA B27, reactantes de fase aguda elevados (RFA), psoriasis, uveítis o enfermedad inflamatoria intestinal. Dichos criterios permiten el diagnóstico en fases más precoces que los criterios modificados de Nueva York y detectan un espectro más amplio de EspAs en las que el componente axial es predominante.

En el presente estudio hemos tomado como población de referencia los pacientes con diagnóstico de EA mediante criterios de Nueva York y los criterios ASAS para EspA. En la presente tesis englobaremos los ambos términos con el nombre de EspA, salvo en las referencias a estudios en los cuales solamente se haya estudiado pacientes con diagnóstico exclusivo de EA.

Tabla 2: Criterios ASAS de clasificación para espondiloartropatía axial.

CARACTERÍSTICAS DE LA ESPONDILOARTROPATÍA AXIAL.	
<ul style="list-style-type: none"> -Dolor lumbar inflamatorio. -Artritis. -Entesitis. -Uveitis. -Dactilitis. -Psoriasis. 	<ul style="list-style-type: none"> -Enfermedad de Crohn/colitis ulcerosa. -Buena respuesta a AINE. -Historia familiar de espondiloartropatía. -HLAB27 positivo. -Elevación de PCR.
SACROILEÍTIS EN IMAGEN.	
<ul style="list-style-type: none"> -Inflamación activa (aguda) en RMN sugestiva de sacroileítis (edema de médula ósea/osteítis sugestiva de sacroileítis) 	<ul style="list-style-type: none"> -Sacroileítis radiográfica de acuerdo con los criterios modificados de Nueva York.
DEFINICIÓN DE ESPONDILOARTROPATÍA AXIAL.	
<p>Paciente con dolor lumbar \geq3 meses de evolución e inicio antes de los 45 años con:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Sacroileítis en imagen y menos una característica de espondiloartropatía axial. b) HLA B27 positivo y al menos otras 2 características de espondiloartropatía axial. 	

2. ETIOPATOGENIA:

La prevalencia de la EspA se ha estimado entre 0.1% y 1.4% según diferentes estudios, y la incidencia entre 6.9 y 7.2 pacientes por 100000 habitantes **(1)**.

La relación distribución entre hombre y mujer es aproximadamente 2-3 varones por cada mujer. La evolución en las mujeres es más benigna y el daño estructural menor.

Hay varias evidencias que apuntan a una importante implicación de la genética y la herencia en el desarrollo de la enfermedad. Por ejemplo, los antecedentes familiares

previos de EspA están reportados del 7 al 36% de los pacientes con diagnóstico de esta patología.

La relación de esta enfermedad con determinados genes está bien establecida. La fuerte asociación de la enfermedad con el HLA B27 es conocida desde 1973. En países de Europa Central y Norteamérica el 85-90% de pacientes con EspA presenta positividad para este alelo **(1)**. Dentro de los subtipos de HLA B27, algunos se relacionan más con la EspA: HLAB27*02, HLAB27*03 y HLAB27*04, mientras que otros se asocian de una manera mucho menor: HLAB27*06 y HLAB27*09. Otros alelos HLA como el HLAB60 y HLADRB1 0101 y otros genes diferentes al complejo HLA como IL23R y ERAP1 están también implicados en la génesis de la enfermedad. Estos últimos genes codifican proteínas implicadas en el proceso de inflamación **(1)**.

Por otro lado, existen alteraciones conocidas en el proceso inflamatorio que contribuyen a la patogénesis de la enfermedad. Algunos estudios revelan una alteración en la expresión de citoquinas por la vía Th1 en lámina propia del colon y en sangre periférica. La sobreexpresión de factor de necrosis tumoral alfa (TNF alfa) se ha observado en modelos murinos y en sacroilíacas de individuos afectados **(5)**. Los niveles séricos de TNF alfa son además bastante elevados en pacientes con EspA. Además, el tratamiento con fármacos anti TNF alfa como infliximab (IFX) **(5)** y etanercept **(6)** ha demostrado disminuir el número de células inflamatorias (macrófagos, neutrófilos y células T) en biopsias de la membrana sinovial.

3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS:

La manifestación clínica más frecuente y característica de la EspA es el dolor axial, con afectación predominante de la región lumbar y nalgas. El dolor axial es habitualmente de tipo inflamatorio, cuyas principales características son dolor insidioso, de más de 3 meses de duración que se presenta sobre todo tras el reposo y se acompaña de rigidez tras el

mismo y mejora con el ejercicio. Generalmente, la respuesta a los AINE no esteroideos (AINE) es buena.

La entesitis es una manifestación muy común. Se trata de la inflamación de la inserción de un tendón, ligamento, cápsula o fascia en el hueso. La inflamación puede ocurrir en cualquier entesis, siendo la afectación a nivel de la inserción de la fascia plantar con el calcáneo y en la inserción del tendón de Aquiles las más frecuentes, seguido de las articulaciones costo-esternales.

La artritis periférica es menos frecuente que en otras entidades como la AR, salvo en hombro y cadera, siendo ésta última un marcador de mala evolución. Cuando está presente suele tratarse de una oligoartritis asimétrica de predominio en articulaciones de miembros inferiores.

La inflamación mantenida puede determinar a la larga una serie de alteraciones estructurales, como erosiones y posterior osificación de las articulaciones sacroilíacas y neoformación ósea (puentes óseos entre vértebras contiguas o sindesmofitos, espón de calcáneo en el caso de la fascitis plantar, etc.). Estas alteraciones pueden dar lugar a una progresiva disminución de la movilidad del esqueleto axial hasta abolirla de manera completa (anquilosis) o una disminución en la expansión de la caja torácica entre otras alteraciones.

Las manifestaciones extra-articulares como la astenia y los problemas del sueño son muy habituales. La uveítis anterior aguda aparece en el 25-50% de pacientes con la enfermedad. Puede aparecer uveítis posterior, pero es mucho menos frecuente. Más del 50% de pacientes con EspA presenta signos de inflamación en el tracto digestivo, tanto en la ileoscopia como en la histología **(1)**.

A nivel pulmonar puede aparecer fibrosis de predominio apical y engrosamiento pleural. La afectación renal es rara. El riesgo de osteoporosis está aumentado en la EspA, y se relaciona con el grado de actividad de la misma.

A parte del aumento de riesgo cardiovascular, existen numerosas alteraciones a nivel cardíaco como anomalías de la conducción, aortitis y valvulopatía y regurgitación aórtica. El HLA B27 es un factor genético de riesgo importante en todas estas manifestaciones. Dentro de las alteraciones de la conducción destacan los bloqueos atrioventricular e intraventricular, mientras que el bloqueo cardíaco completo se ha encontrado en 1-9% de los pacientes. Otras manifestaciones cardiológicas mucho menos frecuentes incluyen pericarditis, cardiomiopatía y valvulopatía mitral **(1)**.

Por último, mencionar que otras enfermedades inflamatorias como la psoriasis y la enfermedad inflamatoria intestinal se asocian con la EspA.

Historia natural:

La EspA es una enfermedad inflamatoria crónica. El inicio de la sintomatología suele comenzar en la adolescencia o juventud e invariablemente antes de los 50 años. Los factores sugestivos de enfermedad agresiva son la afectación de la cadera, la mala respuesta a AINE, la elevación de velocidad de sedimentación mayor 30 mm/h, la dactilitis, la oligoartritis, el inicio antes de los 16 años, la limitación de movilidad lumbar **(1)**.

La evolución de la enfermedad si no se controla provoca alteraciones graves. En las articulaciones sacroilíacas la inflamación da lugar a erosiones y posteriormente puentes óseos y fusión completa del espacio articular. En la columna vertebral se produce la osificación del anillo fibroso del disco intervertebral lo que origina una progresiva disminución de la movilidad del esqueleto axial, incluso la anquilosis.

4. RADIOLOGÍA:

Articulaciones sacroilíacas:

Los cambios radiológicos en las articulaciones sacroilíacas son las alteraciones más importantes en las EspA, tanto por su frecuencia como por su relevancia para el diagnóstico.

En la radiografía convencional se evidencian una serie de cambios evolutivos, que por lo general tienden a ser bilaterales y simétricos. Inicialmente se producen erosiones en el cartílago y hueso subcondral de la articulación, que es mayor en el lado ilíaco por ser más fino. Esto se traduce en una imagen de pseudoensanchamiento de la articulación. A esta fase de predominio de la destrucción le sigue una de predominio de la formación ósea, que se traduce en la aparición de esclerosis de hueso subcondral y puentes óseos que unen ambos márgenes de la articulación. Al final del proceso estos puentes crecen y se van uniendo dando lugar a la total anquilosis de la articulación. Los cambios radiográficos secuenciales determinan el grado de sacroileítis, utilizado en el diagnóstico de la EspA.

Desde 1990 se viene investigando el papel de la RMN en la evaluación de las articulaciones sacroilíacas debido a su capacidad de valorar partes blandas. Las lesiones tipo I consisten en imágenes localizadas cerca del espacio articular y distribuidas de forma difusa en la médula ósea, con apariencia hipointensa en T1 e hiperintensa en T2 y STIR. Dichas lesiones se corresponden con inflamación aguda. Las lesiones tipo II se ven como imágenes hiperintensas en T1 en la médula periarticular y se corresponden con áreas de sustitución grasa de la médula ósea. La sensibilidad de la técnica ha mejorado con la introducción del contraste gadolinio- ácido dietilentriaminopentaacético.

Columna vertebral:

En radiografías convencionales los primeros cambios que se evidencian son pequeñas erosiones en los ángulos de los cuerpos vertebrales, resultado de erosiones a dicho nivel (lesiones de Romano) que dan un aspecto de cuadratura a la forma del cuerpo

vertebral. Posteriormente se produce una osificación del anillo fibroso del disco intervertebral, que da lugar a una fina imagen de osificación (sindesmofito). Varias vertebras contiguas con sindesmofitos dan lugar a la imagen de caña de bambú.

La RMN es de gran utilidad para localizar lesiones como las de Romano y sindesmofitos en estadios iniciales.

5. EVALUACIÓN DE LAS ESPONDILOARTROPATÍAS.

Existen numerosas escalas y criterios para valorar los diferentes aspectos referentes el grado de afectación de la EspA (actividad inflamatoria, grado de discapacidad funcional, grado de deterioro en la movilidad de la columna...) en un momento determinado. Estas herramientas se basan en parámetros clínicos, analíticos, metrológicos o de imagen.

Parámetros de laboratorio:

La VSG y la proteína C reactiva (PCR) no son buenos parámetros para determinar la actividad de la enfermedad, ya que el 50-60 % de los pacientes tienen RFA normales.

Criterios de Bath:

El grupo de Bath en el Reino Unido ha elaborado una serie de índices de fácil realización para valorar diferentes aspectos de la enfermedad que han alcanzado gran difusión. Los principales de estos índices son el *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI), el *Bath Ankylosing Spondylitis Function Index* (BASFI) y el *Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index* (BASMI) **(1)**. Estos índices han alcanzado una gran difusión.

El BASDAI es una medida del grado de actividad de la enfermedad. Se trata de un cuestionario que el paciente completa y que consta de 6 preguntas. Las preguntas hacen referencia a la fatiga, dolor en esqueleto axial, dolor en entesis o articulaciones, grado de rigidez matutina y duración de rigidez matutina. Cada pregunta viene graduada de 0 (ausencia) a 10 (muy severo) y hacen referencia a los síntomas en la última semana. Para calcular el resultado, primero se hace la media aritmética del resultado del 5º y 6º ítem y se hace la media aritmética de este resultado con la de los restantes ítems.

El BASFI mide el impacto de la enfermedad en la funcionalidad del paciente. Consta de 10 ítems que hacen referencia a la capacidad del paciente para realizar actividades cotidianas. Al igual que el BASDAI cada apartado está graduado en una escala de 0 (fácil) a 10 (imposible), y hace referencia a la última semana. El resultado es la media aritmética de las 10 respuestas.

La gran ventaja de estos dos índices es su facilidad de realización. Sin embargo, tienen la limitación de que la sintomatología que el paciente refiere como atribuible a la EspA sea debida a otra patología (p. e. patología degenerativa o discopatía axial).

El BASMI determina el grado de movilidad de los diferentes segmentos del esqueleto axial y cadera. Utiliza cinco determinaciones: distancia trago-pared, distancia intermaleolar, Schöber modificado, rotación cervical y flexión lateral.

Criterios ASAS:

Los criterios ASAS cuentan con 4 dominios: evaluación global de salud, dolor axial, función e inflamación. Los dos primeros se evalúan con la escala visual analógica (0-100), el tercero con el BASFI y el cuarto con las cuestiones 4 y 5 del BASDAI. Se considera que el paciente alcanza una valoración ASAS20 cuando hay una disminución mayor o igual a 20% y 10 unidades (en la escala 0-100) en 3 de los 4 dominios y no empeoramiento igual o mayor del 20% o igual o mayor a 10 unidades en el dominio restante. Asimismo, alcanza ASAS40 cuando hay una disminución mayor o igual a 40% y 20 unidades (en la escala 0-100) en 3 de

los 4 dominios y no empeoramiento en el dominio restante. Se considera remisión parcial cuando hay una disminución igual o menor al 20% en los 4 dominios.

Más recientemente el grupo ASAS ha introducido el *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score* (ASDAS) que incluye: dolor axial total (pregunta 2 de BASDAI) evaluación global del paciente, dolor de articulaciones periféricas (pregunta 3 de BASDAI), duración de la rigidez matutina (pregunta 6 de BASDAI) y valores de PCR o VSG. El ASDAS diferencia mejor entre pacientes respondedores y no respondedores en ensayos clínicos que otros índices **(7)**.

Valoración de pruebas de imagen:

A diferencia de la AR, en la EspA no están tan bien establecidos índices de valoración del cambio radiológico. El mejor método que existe actualmente es el Ankylosing Spondylitis Spine Score (mSASSS). Valora cada unidad vertebral (2 cuerpos vertebrales opuestos en la columna cervical y la columna lumbar) con 0 (normal), 1 (erosión, esclerosis o cuadratura), 2 (sindesmofito), o 3 (puente óseo). El resultado final varía entre 0 y 72.

6. TRATAMIENTO NO BIOLÓGICO DE LAS ESPONDILOARTROPATÍAS:

Antiinflamatorios no esteroideos:

Los AINE son fármacos ampliamente usados en reumatología. Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la enzima ciclooxigenasa (COX) o prostaglandin sintetasa. Existen 2 isoformas fundamentales: la ICox-1 (constitutiva) que juega un papel importante en la homeostasis de la mucosa gástrica y renal así como en la agregación plaquetaria y la ICox-2 (inducible) que se estimula por diferentes procesos (polisacáridos bacterianos, IL,

factores de crecimiento...) como mecanismo de defensa a los mismos. Esta inhibición produce una disminución de la síntesis de prostaglandinas (PGE2 y PGI2) y tromboxano A-2 (TBXA2), que son citoquinas importantes en el proceso inflamatorio.

Los AINE son el primer escalón y un pilar en el tratamiento de la EspA. A diferencia de los glucocorticoides u otros analgésicos, son especialmente eficaces para controlar el dolor y la rigidez axial. El 70-80% de los pacientes con EspA encuentra mejoría significativa con su uso **(8)**, tanto los AINE clásicos como los inhibidores selectivos de la ICOX-2. Además, el tratamiento con AINE a dosis plenas consigue que hasta el 15% de los pacientes con EspA alcancen criterios ASAS de remisión parcial.

Recientes estudios indican que los AINE podrían tener también un papel en la prevención del daño estructural en esta enfermedad. En un estudio de 215 pacientes, tratados durante 2 años con celecoxib tanto a demanda como de manera continua demostró menores niveles de progresión radiológica en el grupo tratado de manera continua **(9)**.

El problema principal del consumo de AINE es su tasa de efectos adversos a nivel gastrointestinales (enfermedad ulcerosa, hemorragia gastrointestinal, diarrea, dolor abdominal), renal (insuficiencia renal aguda, hiperkalemia), hepáticos (colestasis, elevación transitoria de transaminasas, fallo hepático) o cardiovasculares.

Cuantificación de la dosis de tratamiento con AINE: ASAS AINE score:

Tradicionalmente, no han existido muchas formas de calcular las dosis de AINE en un periodo determinado de cara a hacer ensayos clínicos o estudios observacionales. Recientemente, el grupo de Dougados ha introducido el concepto de ASAS AINE score **(10)**. Se trata de es una escala con valores en una escala de 0 a 100 para valorar el consumo de

AINE, donde 0 correspondería a no consumir nada de AINE en un periodo de tiempo determinado y 100 a un consumo a dosis plenas durante todo ese tiempo.

Se elaboró una escala donde compara cada tipo de AINE y qué dosis equivaldría a la dosis plena de diclofenaco 150 mg/24 horas, que es el AINE y la dosis que se tomó como referencia para la puntuación de 100.

Conociendo la dosis y tipo de AINE tomado, la posología y el tiempo consumido en un periodo determinado, se elabora la siguiente ecuación:

$(\text{dosis equivalente de AINE}) \times \text{tiempo}(\text{días}) \times (\text{días que consume el AINE}/7 \text{ días}) / \text{tiempo total del periodo contemplado (días)}$

P.e: si un paciente toma 100 mg de naproxeno (dosis plena, equivalente a 150 mg de diclofenaco diarios) 4 días a la semana durante 4 meses:

$$(100 \times 120 \text{ días} \times (4/7))/120 = 57,14.$$

Las equivalencias de las dosis de los tipos más comunes de AINE con diclofenaco 150 mg/24 horas se exponen en la tabla 3:

Tabla 3: valores de referencia para cada AINE según el ASAS-AINE score.

AINE	Dosis diaria comparable a diclofenaco 150 mg.
Naproxeno	1000 mg
Celecoxib	400 mg
Etodolaco	600 mg
Etoricoxib	90 mg
Ibuprofeno	2400 mg
Indometacina	150 mg
Meloxicam	15 mg
Piroxicam	20 mg
Flurbiprofeno	200 mg

El índice *ASAS AINE score* es una medida de utilidad para cuantificar la dosis de AINE que un paciente ha consumido en un tiempo determinado de tiempo.

Glucocorticoides:

Los glucocorticoides se utilizan con mucha menor frecuencia en el tratamiento de la EspA que los AINE, con la salvedad de casos de sinovitis periférica. La eficacia para controlar los síntomas de dolor y rigidez axial es mucho menor que los AINE.

Fármacos modificadores de la enfermedad no biológicos:

A diferencia de la AR, en la EspA estos fármacos no han demostrado especial efectividad, fundamentalmente por falta de control de sintomatología axial.

El tratamiento más utilizado y estudiado es la sulfasalazina. Un meta-análisis analizando la eficacia de salazopirina para el control de la rigidez matutina y disminución de niveles de VSG, demuestra mejoría de los síntomas **(11)**. Otros estudios también han encontrado mejoría en el dolor axial y rigidez matutina. En general, la respuesta es positiva pero no significativa.

La utilidad del metotrexato en las EspAs está menos estudiada **(1)**. Se han realizado 3 ensayos con metotrexato a dosis de 7.5-10 mg semanales han sido realizados. En dos de ellos el metotrexato se mostró ineficaz tanto en el control de la inflamación axial como periférica, aunque la muestra era pequeña. Otro estudio realizado con metotrexato a dosis de 20 mg semanal subcutáneo tampoco mostró eficacia.

Otros fármacos como leflunomida o talidomida se han utilizado con resultados contradictorios o poco concluyentes. El pamidronato es un bifosfonato que podría tener un

efecto antiinflamatorio debido a la inhibición de los osteoclastos. En un estudio se realizó un ensayo con pamidronato intravenoso una vez al mes durante 6 meses, mostrando una significativa mejoría en la función y dolor después de 3 meses de tratamiento **(1)**.

7. FÁRMACOS BIOLÓGICOS ANTI TNF ALFA.

Tipos de biológicos en espondiloartropatía axial:

Los fármacos biológicos han supuesto desde su aparición una revolución en el tratamiento de diferentes enfermedades reumáticas.

Actualmente existen cinco fármacos biológicos utilizados en EA que pertenecen a la familia de los anti TNF alfa: IFX, adalimumab, etanercept, golimumab y certolizumab pegol.

IFX es un anticuerpo monoclonal quimérico (humano-murino) de tipo Inmunoglobulina G1. Se administra de manera intravenosa a dosis de 5 mg/Kg para EspA en las semanas 0,2,6 y posteriormente cada 6-8 semanas. Adalimumab es un anticuerpo monoclonal totalmente humanizado, se utiliza por vía subcutánea a dosis de 40 mg cada 15 días. Etanercept es una proteína de fusión recombinante de 75kDaltons del receptor Ig G1. Se administra por vía subcutánea a dosis de 25 mg dos veces por semana o 50 mg cada 7 días. Golimumab es un anticuerpo monoclonal completamente humanizado, indicado para el tratamiento de la EspA desde 2009. Es de uso subcutáneo cada 4 semanas.

Bases biológicas:

El TNF alfa es una citoquina proinflamatoria sintetizada por diferentes células como monocitos, macrófagos y células activadas. Induce una producción en cascada de otras

citoquinas como interleukina (IL) 1 y 6, metaloproteinasas y PG, y está implicada en la activación de linfocitos y en la osteoclastogénesis. Además, está implicado en la producción de moléculas de adhesión intracelulares (E-selectina, molécula 1 de adhesión intracelular (ICAM-1) y molécula de adhesión vascular 1 (VCAM-1). Por todo ello, el TNF alfa tiene un papel central en la inflamación.

Durante muchos años se discutió si laP EspA era realmente una enfermedad inflamatoria, ya que no respondía bien al tratamiento con muchos fármacos modificadores de enfermedad (FAME) y glucocorticoides. Sin embargo, actualmente se sabe que el TNF alfa tiene un papel fundamental en su etiopatogenia. Se ha demostrado que hay una gran expresión de RNA mensajero de TNF alfa en las biopsias de articulaciones sacroilíacas de pacientes con EspA **(5)**. Se han evidenciado altos niveles de TNF alfa e IL 6 en pacientes con esta enfermedad mediante la técnica de ELISA.

El tratamiento con fármacos biológicos anti TNF alfa se ha demostrado que producen dramáticos cambios inmunohistoquímicos en la sinovial de pacientes con EspA: disminución de células inflamatorias (macrófagos, neutrófilos y células T) y disminución de la hiperplasia, hipervascularidad y neogénesis linfoide en pacientes tratados con IFX y etanercept **(5,6)**.

Eficacia de infliximab y otros anti TNF alfa.

IFX ha demostrado efectividad en el tratamiento de la EspA a corto plazo. En dos estudios, 35 y 205 pacientes fueron tratados con IFX versus placebo durante 6 meses con una disminución de BASDAI de 50% en el 50% de los pacientes contra el 10% de los pacientes con placebo **(12,13)**.

Diferentes trabajos avalan también la eficacia de este biológico a largo plazo. En un ensayo clínico alemán se observó que en la semana 54 de tratamiento, el 70% de los

pacientes continuaban con IFX, que el 50 % de los pacientes presentaban una reducción mantenida del BASDAI al menos del 50%, que la media de BASDAI era 2,5 (con una previa mayor de 4) y que el consumo de AINE cayó un 70%.

IFX ha demostrado también tener un impacto positivo en la inflamación aguda valorada por RMN. IFX demostró en un estudio una disminución del 60% de las lesiones en columna vertebral versus 20% de pacientes con placebo a los 3 meses **(14)**.

Los demás anti TNF también han demostrado efectividad a corto, largo plazo e impacto positivo en imágenes de RMN.

Los anti TNF alfa también son útiles en el tratamiento de otras manifestaciones como la artritis periférica y la entesitis y la uveítis.

Efectos secundarios de los anti TNF alfa.

Los efectos adversos de los anti TNF alfa no difieren a los presentados en otras enfermedades como la artritis reumatoide (AR) o la enfermedad de Crohn. Existe un aumento de tasa de infecciones incluidas oportunistas como tuberculosis, reacciones alérgicas e infusionales, reacciones autoinmunes (lupus-like, psoriasis, vasculitis...), enfermedades desmielinizantes (Guillain-Barré, esclerosis múltiple, neuritis óptica...), hepatotoxicidad o citopenias.

8. EL PROCESO DE ATEROSCLEROSIS: DISFUNCIÓN ENDOTELIAL, GROSOR ÍNTIMA-MEDIA Y RIGIDEZ ARTERIAL.

La enfermedad cardiovascular es la primera causa de morbimortalidad en los países desarrollados. Es consecuencia del proceso continuo y progresivo de la aterosclerosis. Este fenómeno comienza a edades tempranas en la vida probablemente por un defecto en la función endotelial, progresando a lo largo de las décadas a un remodelado estructural de la microcirculación y un acúmulo celular y lipídico en las grandes arterias, que se complica con la calcificación, la formación de la placa y en último término, con la ruptura de éste como factor precipitante para la formación de trombos y eventos cardiovasculares agudos **(15)**.

La disfunción endotelial es el primer paso dentro del proceso de aterosclerosis. En condiciones fisiológicas normales el óxido nítrico actúa como un marcador antiinflamatorio a nivel del endotelio vascular, manteniéndolo en un estado quiescente e inhibiendo la proliferación celular. En presencia de inflamación u otros FRCV tales como hipertensión arterial (HTA), DM o hipercolesterolemia, el endotelio pasa a un estadio de activación, secretándose adipoquinas y otras citoquinas, aumentando la expresión de moléculas de adhesión, reclutando células inflamatorias e iniciando un proceso de generación de especies reactivas de oxígeno **(16)**. La inflamación además da lugar a una disminución en la liberación de óxido nítrico en la pared de los vasos arteriales, manteniendo el fenotipo activado **(17)**.

Con el paso del tiempo, este proceso va determinando cambios estructurales y funcionales de la pared arterial. Los mecanismos de degeneración y rotura de fibras elásticas y su sustitución por colágeno, la necrosis del músculo liso medial, la fibrosis y la inflamación darán lugar a un proceso de readaptación del vaso sanguíneo. Esto hace que se alteren las propiedades físicas de distensibilidad, dando lugar a un aumento de la rigidez arterial. Por otro, aumenta el grosor de las capas internas de la pared, produciéndose un incremento en el grosor de la íntima media **(15)**.

La disfunción endotelial, la rigidez arterial y el grosor intima media son predictores independientes de enfermedad cardiovascular (20-22). Por esta razón en los últimos tiempos se han introducido una serie de métodos no invasivos, baratos y fácilmente realizables para su detección y ayudar a encontrar pacientes con un mayor riesgo de padecer eventos cardiovasculares en el futuro.

Técnicas de determinación de la disfunción endotelial:

Los más destacados son la pletismografía, el aumento de flujo tras la dilatación arterial, los marcadores analíticos de disfunción endotelial.

El aumento de flujo tras la dilatación arterial mide los cambios en el diámetro de la arteria braquial en respuesta a estímulos como la administración de nitroglicerina sublingual que inducen hiperemia. La disminución de la capacidad de dilatación de la arteria ante estos estímulos ha demostrado ser un predictor de re-estenosis en pacientes sometidos a colocaciones de “*stent*” en intervenciones coronarias, así como un predictor de eventos cardiovasculares independiente de otros tales como HTA **(21)**.

Existen numerosos marcadores sanguíneos de disfunción endotelial: dimetilarginina asimétrica (ADMA), angiopoietina-2 (angpt-2), osteopontina (OPN), gelsolina (GSN) y osteoprotegerina (OPG).

Técnicas de valoración de la rigidez arterial:

La rigidez arterial es uno de los marcadores de aterosclerosis subclínica más utilizados actualmente. Cuando las grandes arterias son relativamente elásticas, la velocidad de propagación del flujo sanguíneo es más lenta y genera una onda reflejada que llega a la aorta en diástole. Cuando la rigidez arterial aumenta el flujo se hace más rápido

llegando la onda de reflexión a aorta en sístole cardíaca, lo cual aumenta la presión arterial sistólica y la presión contra la que bombea el ventrículo izquierdo y disminuye la presión arterial diastólica, lo que determina una disminución en el flujo coronario. Esto favorecerá la hipertrofia del ventrículo izquierdo y la isquemia subendocárdica **(15)**.

La medida de la velocidad de la onda de pulso se considera a día de hoy el “*gold-standard*” para medir la rigidez arterial (22). Se define como la velocidad con la que la onda de presión generada en el ventrículo izquierdo se transmite desde la aorta a todo el eje aortoiliaco. Se calcula mediante el tiempo precisado por la onda de presión para pasar entre dos puntos (carótida común y femoral). La presión en estos puntos se recoge habitualmente mediante un tonómetro transcutáneo y por un sistema de aplanamiento. Valores mayores de la velocidad de onda de pulso de 12 m/s se consideran como predictores en relación con la aparición de eventos cardiovasculares **(15)**.

Otro parámetro importante relacionado con la rigidez arterial es el índice de aumento (Aix del inglés *Augmentation Index*), que es la medida de efecto de la onda de reflexión sobre el segundo pico sistólico. Se trata por tanto de un determinante de la carga adicional a la que el ventrículo izquierdo está sometido por la reflexión de la onda arterial. Es una medida simple detectada también por métodos de manometría, y hay trabajos que indican que podría predecir mortalidad cardiovascular incluso en pacientes con una velocidad de onda de presión menor a 11 m/s **(15)**.

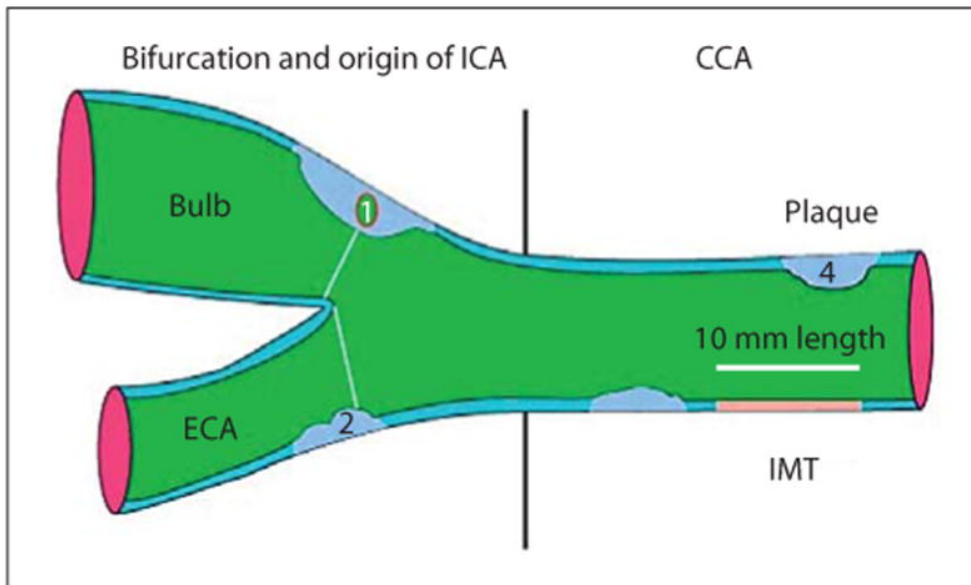
Técnicas de valoración del grosor íntima-media:

El grosor íntima-media (GIM) a nivel carotídeo es el marcador de aterosclerosis subclínica más extendido en la actualidad **(21)**, además de que los resultados se correlacionan bien con rigidez en otros segmentos arteriales como el aórtico **(18,20)**.

Diversos estudios epidemiológicos y meta-análisis han demostrado que su incremento aumenta el riesgo de ictus cerebral, enfermedad vascular periférica e infarto agudo de miocardio (IAM) de manera independiente respecto a los factores clásicos de riesgo cardiovascular **(21)**. El aumento acelerado del GIM se correlaciona de manera positiva con enfermedad coronaria en angiografía, enfermedad multivaso y alteraciones electrocardiográficas en ergometría **(18)**. Sin embargo, un reciente meta-análisis incluyendo 41 estudios y 18907 pacientes no demostró que un aumento menor del GIM carotideo implicara una menor tasa de eventos cardiovasculares **(21)**.

La anatomía de la arteria carótida puede dividirse en 3 segmentos cuando se realiza análisis ecográfico, cada uno con una longitud de 1 centímetro **(21)**. El primero es la carótida común proximal al bulbo carotideo, el segundo es el propio bulbo y el tercero es la bifurcación en carótida interna. En general, la pared distal del primer segmento es el más accesible, menos variable y que presenta menores dificultades técnicas en su valoración, por lo que es el segmento más utilizado en diferentes estudios **(21,18)**. Para la realización adecuada de la prueba, es importante que el paciente se encuentre en decúbito supino, con una leve hiperextensión cervical y rotación de 45 grados **(20)**.

Figura 1: Representación del árbol carotídeo y placa de ateroma según el protocolo de Mannheim (24).



Desde el punto de vista de ultrasonografía la pared arterial se visualiza como una serie de líneas hiper y anecogénicas. La línea más interna es hiperecogénica y corresponde con la interfase sangre-íntima. La segunda línea hiperecogénica se corresponde con la interfase media-adventicia. Entre ambas líneas hay una línea anecogénica que es la capa íntima y la capa media, no existiendo interfase entre ambas. La distancia entre la primera y segunda líneas hiperecogénicas se corresponde con el GIM **(18,19)**. La medición del GIM debe realizarse en aquellas zonas libres de placas de ateroma **(19)**.

Existen dos métodos para la medición del GIM: mediante ecografía modo B y radiofrecuencia. El estudio de Naredo E investigó la variabilidad inter e intra-observador en la evaluación del GIM mediante radiofrecuencia y ecografía modo B. En dicho trabajo 12 reumatólogos midieron el GIM de carótida común izquierda y derecha mediante radiofrecuencia a 7 pacientes con AR y de manera independiente cardiólogos midieron el GIM mediante modo B a los mismos pacientes. El coeficiente de correlación intraclase inter-

observador fue de 0.85 (95% CI 0.69, 0.94) en la primera ronda, y de 0.77 (95% CI 0.55, 0.91) la segunda. El coeficiente de correlación intra-observador fue de 0.61 (95% CI 0.46, 0.71). El análisis de Bland-Altman mostró una diferencia media que oscilaba de -0.6 a -19.7 μM . Estos resultados demuestran que los resultados de GIM medidos mediante radiofrecuencia por reumatólogos entrenados para ello son equiparables a los obtenidos por cardiólogos mediante modo B **(22)**.

Se consideran normales los valores de GIM entre 0.6 y 0.7 mm, mientras que los valores iguales o mayores a 1 mm implican un aumento significativo del riesgo cardiovascular absoluto **(20)**. Sin embargo, hay que tener en cuenta que el incremento del GIM es también una consecuencia del envejecimiento, y que hay variaciones en la evolución en función del sexo y la raza o etnia. Así, se consideran normales los incrementos de GIM de 0.010 mm/año en varones y 0.014 mm/año en mujeres. Se ha reportado que el incremento del GIM es mayor con el tiempo en afroamericanos, menor en latinoamericanos e intermedio en caucasianos. Existen actualmente tablas con valores del GIM carotideo en diferentes países, sexo y etnia. La aparición de consensos sobre el uso estandarizado de ecografía carotidea ha mejorado la evaluación del riesgo cardiovascular **(23,24)**.

Los consensos actuales consideran que los valores de GIM por encima del 75 percentil ajustado para edad, raza y sexo implican un aumento del riesgo cardiovascular **(20)**.

En España, los valores del GIM media en una muestra representativa de la población española se obtuvieron, por primera vez, en un estudio transversal de base poblacional que reclutó a 3161 sujetos (el 54% mujeres), seleccionados aleatoriamente a partir del censo de población, con una media de edad de 58 años, excluyéndose a los participantes con antecedentes de ECV previa (135). El GIM carotideo y otros valores como el IMC (IMC), la tensión arterial o la prevalencia de DM se encontraban elevados en el varón, mientras que el CT y su fracción HDL fueron significativamente más altos en las mujeres. La edad fue el principal factor determinante del GIM carotideo, siendo esta asociación muy clara en el

subgrupo de participantes sin FRCV. La presión de pulso (diferencia entre presión arterial sistólica y la diastólica) fue otro factor determinante. El estudio español se compara con otros y menciona un estudio europeo en el que destaca que la latitud era un factor determinante del grosor carotideo, independientemente de las diferencias entre países en cuanto a los FRCV establecidos. En consecuencia, los umbrales de referencia del GIM podrían ser diferentes entre distintos países o regiones. Sin embargo, el estudio destaca que sus resultados son similares a los observados en estudios alemanes, italianos y norteamericanos.

El resultado final del proceso es la formación de placas de ateroma. El consenso de Mannheim define placa de ateroma como estructuras focales que invaden el lumen arterial al menos 0.5 mm o 50% del valor de IMT circundante, o un engrosamiento mayor de 1.5 mm medido desde el lumen de la íntima hasta la interfase media-adventicia **(24)**.

9. RIESGO CARDIOVASCULAR EN ESPONDILOARTROPATÍAS AXIALES:

La morbimortalidad por eventos cardiovasculares en enfermedades autoinmunes como Lupus eritematoso sistémico y AR está aumentada **(8,25)** En AR, la gravedad de la actividad de la enfermedad se ha demostrado como una causa determinante de morbilidad cardiovascular **(26)**.

En el caso de la EspA, se conoce que existe también un aumento de la morbilidad por patología cardiovascular. Se estima que la mortalidad en EspA es entre 1.6 y 1.9 veces la de la población general. El 20-40% de dicho exceso se debería a enfermedades cardiovasculares **(27,28,29)**.

Existen multitud de trabajos realizados en todo el mundo realizados con la finalidad de intentar encontrar si la frecuencia de enfermedad cardiovascular y cerebrovascular está incrementada en la EspA. Muchos de ellos comparan cohortes con EspA con bases de datos epidemiológicas de la población general, para intentar encontrar diferencias entre ambas.

Muchos de ellos se han en Taiwan. Los resultados fueron comparados con pacientes de la base de datos de la *National Health Insurance* de Taiwán, que recoge datos del 95% de la población de Taiwán, una cobertura de 21.6 millones de personas.

Uno de ellos reclutó 4794 pacientes con EspA entre 18 y 45 años y comparó con controles pareados por edad, sexo, HTA, DM e hiperlipidemia con el objetivo fue ver la tasa de incidencia de enfermedad isquémica coronaria durante 3 años de seguimiento. Los criterios de exclusión del grupo de EspA fueron: la edad menor a 18 años o mayor a 45 años, el diagnóstico de otras enfermedades autoinmunes y la presencia previa de enfermedad isquémica cardíaca. Los criterios de exclusión del grupo control fueron: edad menor a 18 años o mayor a 45 años, diagnóstico de EspA y otras enfermedades reumáticas autoinmunes y presencia previa de enfermedad isquémica coronaria. A los 3 años, 70 pacientes presentaron enfermedad isquémica coronaria en el grupo de EspA y 253 en el grupo control, con una tasa de incidencia del primer grupo de 5.8 por 1000 personas/año (4.6-7.4 CI 95%) frente a la de los controles de 4.0 (3-.6-4.6 CI 95%). No se recogió el consumo de AINE ni hábito tabáquico (97). Un estudio posterior comparó 6264 pacientes diagnosticados de EspA con 25048 pacientes, pareados por edad y sexo, para valorar la incidencia de síndrome coronario agudo. La prevalencia de HTA, DM, dislipidemia fue mayor en el grupo de EspA. La incidencia de síndrome coronario agudo fue mayor en el grupo de EspA (4.4 vs 2.9 por 1000 personas/año) **(30)**.

Keller y colaboradores. Estudiaron también en Taiwan la relación de ictus cerebral con la EspA. Se investigó una cohorte de 1479 pacientes con EspA y se comparó con una cohorte de 5916 pacientes. Los pacientes se ajustaron en función de DM tipo 2, HTA, enfermedades respiratorias, hiperlipidemia, enfermedad renal, enfermedad coronaria, fibrilación auricular. El riesgo de ictus entre los pacientes con EspA fue de 2.3 (CI 95% 1.9-2.8) encontrándose diferencias con el grupo control. Estratificando los resultados, no se encontraron diferencias entre hombres y mujeres ni entre diferentes tratamientos para EspA **(31)**.

Otro estudio realizado en Quebec incluyó 8616 pacientes diagnosticados de EspA con se comparó con una cohorte aleatoria del 1% de los pacientes extraídos de bases de datos médicas regionales de Quebec que tiene una cobertura de aproximadamente 7 millones y medio de pacientes. Datos sobre FRCV tales como niveles de presión arterial o lípidos, consumo de AINE, tabaquismo etc... no estaban disponibles. Se observó un aumento en la cohorte expuesta de enfermedad valvular aórtica 1.58 (95% CI 1.31–1.91), para cardiopatía isquémica 1.37 (95% CI 1.31–1.44), para insuficiencia cardíaca congestiva 1.34 (95% CI 1.26–1.42) y para enfermedad cerebrovascular 1.25 (95% CI 1.15–1.35) **(32)**.

Un estudio realizado en Gales comparó una cohorte de 1686 EspA con un registro de pacientes ingresados o fallecidos a causa de IAM e ictus cerebral entre 1999-2010 la tasa de incidencia de ambas patologías. Entre los pacientes con EspA, el riesgo de IAM fue de 1.28 (95% CI: 0.93-1.74; P=0.12) y para ictus 1.0 (95% CI: 0.73-1.39; P=0.9), concluyendo que no había un incremento en la tasa de incidencia de ambas patologías a pesar de presentarse en la cohorte de EspA mayores niveles de HTA, hiperlipidemia y DM **(33)**.

En Holanda, en una cohorte de 383 pacientes con EspA se comparó la prevalencia de IAM respecto los datos de la *Netherlands Information Network of General Practice databases* como referencia. Se pasó un cuestionario a los pacientes para que rellenaran con información acerca de eventos cardiovasculares. La prevalencia media de IAM fue de 4.4% en pacientes con EspA frente al 1.2 en la población general. Ajustada la *odds ratio* a sexo y edad, fue de 3.1 (95% CI 1.9 a 5.1) **(34)**.

Además de estos trabajos comparativos con bases de datos nacionales/regionales, existen otros estudios realizados para ver la tasa de eventos cardiovasculares en EspA:

Wright y colaboradores reclutaron 86 pacientes diagnosticados de EA entre 1980 y 2009. Se valoraron la incidencia de FRCV y la presencia de enfermedad cardiovascular. Se calculó el índice de riesgo cardiovascular a los 10 años según el *Framingham Risk Score*. La incidencia acumulativa a los 10 años fue de 15.8 +/-6.1, tres veces mayor que la esperada basándonos en el *Framingham Risk Score* (3.01, 95% CI 1.35-6.69; P=0.007) **(35)**.

Hollan y colaboradores estudiaron los casos de EspA en los que se realizó su primera revascularización coronaria en la *Feiring Heart Clinic* entre 2001 y 2005 y se comparó con el resto de pacientes que fueron revascularizados por primera vez. De un total de 3852 pacientes, 30 presentaban espondiloartritis (0.78%). El 60% de EspA y el 52% de no EspA había presentado un IAM previo. En el análisis multivariante, las EspAs resultaron ser un predictor independiente de revascularización precoz mayor que los factores de riesgo tradicionales (adj beta -6.2, $P < 0.001$ 95% CI -9.5 a -2.8) **(36)**. Turgut y colaboradores reportaron un caso de una paciente de 27 años con enfermedad coronaria severa (96).

Han y colaboradores encontraron mayor prevalencia respecto a controles de aterosclerosis (1.5), enfermedad coronaria (1.2), enfermedad cerebrovascular (1.7), enfermedad vascular periférica (1.6) e insuficiencia cardíaca congestiva (1.8) **(37)**.

Bremander y colaboradores hallaron un aumento de la prevalencia en la población del sureste de Suecia de enfermedad coronaria (2.20, 95% CI 1.77-2.70) **(38)**.

Además de todos estos estudios, se han realizado meta-análisis para ver la evidencia acumulada. Mathieu y colaboradores buscaron la frecuencia de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares. Para IAM, encontraron 8 estudios longitudinales, que incluían 3279 pacientes con EspA, 82745 controles en total, con un total de 224 casos de IAM en EspA, sin encontrarse un aumento significativo respecto a controles (1.88 95% CI: 0.83, 4.28). Para ictus cerebral, encontraron 7 estudios longitudinales que comunicaban 327 casos de ictus en EspA, resultando una incidencia de 2.2% (95%, CI: 2.0%-2.7%) **(39)**. En 2015 publicaron una revisión del meta-análisis previo, actualizada a enero de 2014. En total, en el caso del IAM se encontraron 2131 casos en una población de 27532 pacientes con EspA, seguidos durante 15 años, lo que muestra una incidencia del 5.3% (1.6%-11.0%). En el grupo control, se registraron un total de 17410 IAM de un total de 1349964 pacientes, lo que representaba una incidencia de 2.5% (1.8%-3.4%). Once estudios longitudinales encontraron 1807 ictus en 51990 pacientes con EspA durante un seguimiento de 17.6 años, dando una incidencia

del 3.6% (1.5%-6-5%). Otros 3 estudios comunicaron 22899 ictus en controles (N:1239041) con una incidencia de 1.78% (1.75%-1.80%) **(40)**.

Especial atención merecen los resultados del proyecto CARMA (*CARDiovascular in rheuMATology*). Se trata de un proyecto multicéntrico realizado en España con el objetivo de analizar los eventos cardiovasculares y el riesgo cardiovascular en pacientes con diagnósticos de AR, EspA y artritis psoriásica. En dicho estudio se incluyen 775 pacientes con AR, 738 pacientes con EspA y 735 pacientes con artritis psoriásica, con un seguimiento prospectivo durante 10 años. Como cohorte de control se eligieron 677 pacientes con diagnóstico de osteoartritis (30%), osteoporosis (15.2%) y otras enfermedades no inflamatorias (58%). Las cohortes expuestas y no expuestas estaban pareadas por edad y sexo. La edad media del grupo de EspA era 48.1 (11.7) y las mujeres suponían el 27.1% del total. En general la distribución de FRCV (presencia de HTA, DM, hipercolesterolemia, obesidad como IMC>30, perímetro abdominal) fueron bastante homogéneas en todos los grupos (el grupo con mayor prevalencia de factores de riesgo fue el de artritis psoriásica), aunque la presencia de tabaquismo actual era bastante más prevalente en el grupo de EspA. Los pacientes de la cohorte expuesta presentaban en general datos de baja actividad: en el caso de la EspA el BASDAI medio fue de 3.5 (1.7-5.3), mientras que la VSG media fue 10.0mm/1ª hora (6.0-21.0) y la PCR 3.6 mg/L (1.6-8.9). Respecto a tratamientos, el 47.4% de los pacientes con EspA estaba en tratamiento biológico, el 32.4% con fármacos modificadores de la enfermedad no biológicos, el 58.5% con AINE (respecto al 39.9% de AR, el 45.9% de artritis psoriásica y el 21% de la cohorte no expuesta). La prevalencia total de eventos cardiovasculares fue: 20.1% para hombres y 7.2% mujeres en AR; 7.6% para hombres y 4% para mujeres en EspA; 7.2% para hombres y 6.2% para mujeres en artritis psoriásica; y 6.4% y 5% en controles, lo cual la tasa de eventos está elevada en todos los grupos, aunque en mucha mayor medida en pacientes con AR. Las variables independientes relacionadas con el desarrollo de eventos cardiovasculares fueron la edad de inicio de los síntomas, la duración de la enfermedad, el nivel de educación y el tabaquismo (sobre todo previo) con el desarrollo de eventos cardiovasculares. Un hallazgo interesante en estos

pacientes es que datos de daño estructural (erosiones en AR, presencia de coxitis en pacientes con EspA) se correlacionaban con una mayor frecuencia de eventos cardiovasculares. Se encontró una relación positiva entre riesgo cardiovascular para AR (OR=1.58 95% CI: 0.90-2.76; P=0.1), para EspA (OR=1.77 95% CI: 0.96-3.27; P=0.07). El cálculo SCOR para valorar el riesgo cardiovascular se realizó solamente en pacientes mayores de 40 años y sin historia de eventos cardiovasculares previos. La frecuencia de riesgo cardiovascular muy alto ($\geq 5\%$) fue del 21% para AR, del 14.4% para artritis psoriásica y 12% para EspA. Los autores reconocen como limitaciones de su estudio las características de la cohorte no expuesta, pues la artrosis y otras enfermedades crónicas podrían tener una elevada frecuencia de eventos cardiovasculares respecto al resto de población y el hecho de que el control de la actividad inflamatoria de la cohorte expuesta es bueno, lo que limita el conocimiento real del efecto de estas enfermedades sobre el perfil cardiovascular. En conclusión, el estudio muestra que, pese a un control de la actividad inflamatoria, el riesgo cardiovascular está elevado en diferentes artritis inflamatorias, sobre todo en AR y también, aunque levemente, en EspA y artritis psoriásica **(41)**.

Estos estudios demuestran que los eventos cardiovasculares están aumentados en las EspAs. La cuestión inmediata dadas las conclusiones es por qué está aumentado el riesgo cardiovascular en la EspA, si es debido a la propia enfermedad, a la mayor prevalencia de FRCV o bien por la influencia de los diferentes tratamientos que se usan para tratarla.

10. FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN ESPONDILOARTROPATÍAS AXIALES:

Una hipótesis que explicaría el aumento del riesgo cardiovascular en EA es que estos enfermos presenten un perfil de FRCV más desfavorable que la población general. A continuación, exponemos los diferentes trabajos publicados a este respecto, encontrados en PubMed y Cochrane.

Han y colaboradores analizaron la prevalencia de enfermedades cardiovasculares y FRCV en una cohorte que incluía 720 EA entre otras enfermedades reumáticas (artritis psoriásica y AR). Los controles se establecieron con otra población (1:4) pareadas en función de edad, sexo y región geográfica. Se encontró en aumento de la prevalencia de aterosclerosis (1.5), enfermedad coronaria (1.2), enfermedad cerebrovascular (1.7), enfermedad vascular periférica (1.6), insuficiencia cardíaca congestiva (1.8), DM tipo II (1.2), hiperlipidemia (1.2) e HTA (1.2) **(37)**.

Papagoras y colaboradores estudiaron una cohorte de 150 pacientes con EspAs (73 con EspA, 71 con artritis psoriásica y 6 con otras EspAs), estudiándose: hábito tabáquico, historia familiar de enfermedad isquémica prematura, obesidad, perfil lipídico incluyendo apolipoproteínas, urato y GIM. El grupo de EspA presentaba presentaban con mayor frecuencia hábito tabáquico, niveles menores de triglicéridos, HDL, ApoB, ApoE y mayor IA (CT/HDL) **(42)**.

El estudio de Sundström y colaboradores buscó también la prevalencia de FRCV modificables en pacientes con EspA. Incluyó 88 pacientes y los comparó con 351 controles sanos pareados por edad, sexo y fecha de reclutamiento. No encontraron diferencias entre las dos cohortes en relación a hábito tabáquico, niveles de colesterol, triglicéridos, glucemia, IMC, actividad física o dietética o cifras de tensión arterial **(43)**.

Bremander y colaboradores reclutaron, entre 2004 y 2007, 935 pacientes con EA donde se estudió entre otros la prevalencia de enfermedades cardiovasculares y FRCV, comparando los datos con los registros de población de Suecia. Encontraron un aumento en la prevalencia de DM (1.41, 95% CI:1.10-1.78), HTA (1.98, 95% CI: 1.72-2.28), así como enfermedad coronaria (2.20, 95% CI 1.77-2.70) **(38)**.

Divecha y colaboradores compararon una población de 27 varones con EspA y 19 controles pareados por edad. Se midieron lípidos plasmáticos, IL-6, PCR, factor Von Willebrand, fibrina, D dímero, moléculas de adhesión celular 1 (ICAM-1) y fibrinógeno,

tensión arterial sistólica y diastólica e IMC. Los pacientes con EspA presentaron mayor tasa de tabaquismo y tuvieron mayor IMC. Los niveles de presión arterial también fueron mayores en el primer grupo, y los niveles de CT y HDL fueron menores. Por otro lado, se observó una relación inversamente proporcional entre niveles de IL-6 y la concentración de CT **(44)**.

Papadakis y colaboradores reclutaron 63 pacientes con EspA con una edad media de 40 años y los compararon con una cohorte de 126 controles pareados por edad. Los pacientes recibieron tratamiento con anti TNF alfa en algún momento de la evolución de la enfermedad debido a la gran actividad inflamatoria. Se encontró una mayor prevalencia de síndrome metabólico (34.9% vs 19.0%; $p < 0.05$), menores niveles de HDL, mayores niveles de tensión arterial sistólica y diastólica que los controles **(45)**.

Otro estudio intentó evaluar el valor del perfil lipídico y apolipoproteínas como predictores de mortalidad y morbilidad cardiovascular en pacientes con EspA. Se seleccionó una cohorte de 50 pacientes con EA y 36 con artritis psoriásica y se comparó con una cohorte de (21641) controles sanos. Se hallaron niveles más bajos de lípidos aterogénicos en EspA pero no en artritis psoriásica. El riesgo para 1 SD de aumento de CT para futura enfermedad cardiovascular fue de 1.39 (95% CI 0.82, 2.36) en EspA. También se observó una correlación entre niveles de HDL lipoproteína y apolipoproteína A1, que se asoció con mayor riesgo de enfermedad cardiovascular (HR 3.67, 95 CI 1.47 y 9.06 y HR 1.89 95% CI 1.02 y 3.54 respectivamente), llegando a la conclusión de que HDL y Apo A1 son paradójicamente predictores de riesgo de enfermedad cardiovascular en pacientes con EspA, a diferencia que el resto de la población **(46)**.

Recientemente, un estudio holandés publicado en 2015 intentó determinar la prevalencia de diferentes FRCV (presencia de tabaquismo, HTA, DM tipo 2, sobrepeso e hipercolesterolemia) y eventos cardiovasculares. Se recogió asimismo el tratamiento con AINE (71%), estatinas, hipotensores y antidiabéticos. Se reclutaron 254 pacientes con EspA, con una edad media de 42 años y una duración media de la enfermedad de 7 años. El 67%

eran varones. Este grupo se comparó con los datos del *Dutch National Institute for Public Health and Environment*. Los resultados revelaron una mayor prevalencia de tabaquismo (43% vs 27%) e HTA (41% vs 31%) en pacientes con EspA. Los pacientes con EspA en tratamiento con AINE no tenían mayores niveles de tensión arterial sistólica o diastólica, pero sí tomaban más tratamiento antihipertensivo **(47)**.

También se han publicado revisiones y meta-análisis. Peters y colaboradores publicaron en 2004 una revisión en la que encontraron relación entre la EspA y variables tales como: tabaquismo, perfil lipídico, HTA, niveles de fibrinógeno, hipercoagulabilidad y disminución de la actividad física. La presencia de HLA B27 y la inflamación podrían jugar también un papel como factores de riesgo **(48)**. El grupo de Mathieu publicó posteriormente una revisión y un meta-análisis actualizado hasta agosto de 2009. Hicieron una búsqueda sistemática en la literatura (PubMed, Cochrane Library y EMBase) con el fin de encontrar aquellos estudios que trataran la aparición de FRCV y eventos cardiovasculares y cerebrovasculares. Respecto a FRCV, se encontraron 15 casos-controles estudios, con inclusión de 9 comunicaciones a Congresos (1214 pacientes y 1000 controles). En el análisis estadístico, los pacientes con EspA presentaron mayor GIM, mayor prevalencia de síndrome metabólico y menores niveles de triglicéridos, CT y HDL **(38)**.

En conclusión, múltiples trabajos evidencian que el perfil de FRCV (presencia de tabaquismo, HTA, dislipemia, síndrome metabólico, DM) es en general desfavorable en la EspA, influyendo en el riesgo cardiovascular de estos pacientes.

11. SÍNDROME METABÓLICO Y ESPONDILOARTROPATÍAS AXIALES:

El síndrome metabólico es la presencia simultánea de diferentes FRCV que aumentan el riesgo de padecer DM y eventos cardiovasculares y cerebrovasculares.

La prevalencia está en ascenso en todo el mundo debido al progresivo sedentarismo y a los cambios en los hábitos alimentarios. Se calcula que afecta a aproximadamente un 25% de la población adulta en todo el mundo (49). El síndrome metabólico aumenta 5 veces el riesgo de padecer DM tipo II, 2 veces el riesgo de ictus, 3-4 veces el riesgo de IAM y 2 veces el riesgo de mortalidad en pacientes sin antecedentes familiares de eventos cardiovasculares (50).

Existen multitud de criterios para definir el síndrome metabólico. Dos de las más usadas son la de la *World Health Organization* y la de la *European Group for the Study of Insulin Resistance*.

Los criterios de la *World Health Organization* (1998) incluyen:

- Resistencia a la insulina (definida como DM tipo II o alteración en el metabolismo de la glucosa (glucemia >100 mg/dl) o alteración en la tolerancia a la glucosa; junto dos o más criterios de los siguientes:
- Obesidad abdominal.
- Triglicéridos séricos ≥ 150 mg/dL y/o HDL colesterol <40 en hombres y <50 en mujeres o IMC >30kg/m².
- Presión arterial $\geq 140/90$ mm Hg.
- Microalbuminuria.

Los criterios del *European Group for the Study of Insulin Resistance* (1999) incluyen:

- Resistencia a la insulina definida como niveles de insulinemia >75 percentil del no diabético más dos de los siguientes:
- Circunferencia abdominal ≥ 94 cm en hombres y ≥ 80 cm en mujeres.
- Trigliceridemia ≥ 150 mg/dL o mayor y/o HDL colesterol <39 mg/dL en hombres o mujeres.
- Presión arterial $\geq 140/90$ mm o tomar tratamiento antihipertensivo.
- Glucosa en ayunas ≥ 110 mg/dL.

En los últimos años ha habido un creciente interés por la relación entre el síndrome metabólico y las enfermedades inflamatorias. Diversos estudios han encontrado una mayor prevalencia de síndrome metabólico en EspA **(38,44,45,51)**.

La etiopatogenia del síndrome metabólico no ha sido completamente aclarada. Se sabe que hay una serie de alteraciones en la regulación de la grelina, retinol binding

Protein 4 (RBP4) y de una gran familia de citoquinas llamadas adipoquinas. Algunas de las adipoquinas más importantes son: adiponectina, resistina, leptina, visfantina, apelina. Todas estas citoquinas tienen una importante función metabólica en la regulación de la saciedad, el acúmulo de tejido adiposo a nivel abdominal y metabolismo hidrocarbonado; pero también tienen un papel en la regulación en la inflamación y en la secreción de citoquinas proinflamatorias (TNF alfa, IL-1, IL-6, etc...). Por otro lado, también está establecida una relación entre la resistencia a la insulina y la disfunción endotelial **(52,53)**. Todo ello hace pensar en una estrecha relación entre síndrome metabólico (con el aumento de riesgo cardiovascular que ello implica) y la inflamación.

Esta hipótesis viene apoyada por el hecho de que los anti TNF alfa, además de mejorar la inflamación, disminuyen la resistencia a la insulina y la disfunción endotelial **(54)**.

En conclusión, diversos estudios han establecido una relación entre enfermedades inflamatorias como la AR y el riesgo cardiovascular a través del síndrome metabólico. En el caso de la EspA, aunque la presencia de síndrome metabólico está aumentada aunque no se conocen bien los mecanismos que conecta a ambas patologías. Se cree que el TNF alfa puede tener un papel importante como puente entre ambos fenómenos.

12. GROSOR ÍNTIMA-MEDIA EN ESPONDILOARTROPATÍAS:

Varios estudios han valorado la presencia de arterosclerosis subclínica en pacientes diagnosticados de EspA. En Brasil, se compararon un grupo de 42 pacientes con diagnóstico de EspA y 42 controles sanos, pareados por edad, género, tabaquismo, diabetes e HTA, excluyéndose pacientes con eventos cardiovasculares previos. Se midieron el GIM por ecografía de la arteria carótida común y las placas de ateroma, no encontrándose diferencias significativas (55). En otro estudio brasileño se estudiaron 14 pacientes diagnosticados de EspA y 13 controles sanos y se compararon las mediciones de GIM mediante ecografía de las arterias carótica común y carótida interna incluyendo la bifurcación de ambas, sin encontrarse tampoco diferencias (56).

Bodnar y colaboradores encontraron que el GIM era mayor en 43 pacientes con EspA que en 40 controles (0.65 ± 0.15 vs 0.54 ± 0.15 mm; $p = 0.01$). Además, en dicho estudio, los valores de GIM y power wave velocity se relacionaban con la duración de la enfermedad ($r = 0.559$; $p = 0.013$ y $r = 0.520$; $p = 0.022$, respectivamente), los valores de BASFI ($r = 0.691$; $p = 0.003$ and $r = 0.654$; $p = 0.006$), la disminución de movilidad de región lumbar ($r = -0.656$; $p = 0.006$ and $r = -0.604$; $p = 0.013$), la expansión torácica ($r = -0.502$; $p = 0.047$ and $r = -0.613$; $p = 0.012$), y el aumento de la distancia occipucio-pared ($r = 0.509$; $p = 0.044$ and $r = 0.614$; $p = 0.011$) (57).

En 2006, Mathieu y colaboradores estudiaron el GIM en 60 pacientes con EspA y en 60 controles sanos. Se excluyeron pacientes con DM y eventos cardiovasculares previos (infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardíaca, ictus, accidente isquémico transitorio y enfermedad vascular periférica). Ambos grupos eran homogéneos desde el punto de vista de edad y sexo. Los controles presentaban niveles ligeramente mayores de CT y glucemia así como mayores cifras de tensión arterial sistólica, mientras que el grupo de EspA presentaba mayor IMC. En ambos grupos se midió el GIM mediante ecografía bilateral en tres puntos de la arteria carótida común. Los resultados mostraron mayor GIM en el grupo de los pacientes con EspA. Ajustado por factores de confusión, encontraron relación entre tabaquismo y HTA, pero no con niveles de PCR. (58).

Excluyendo la insuficiencia renal crónica, el uso de anticoagulantes y los mismos eventos cardiovasculares, Skare y colaboradores estudiaron 23 pacientes con EspA y un grupo de controles sanos. El grupo de EspA presentaba más HTA, más DM y mayores concentraciones de triglicéridos, pero los controles presentaban mayor prevalencia de tabaquismo. Se realizó ecografía para calcular el GIM de la arteria carótida común, 3 cm distal al bulbo carotídeo y de manera bilateral. Los valores GIM eran $0,72$ mm (DE $0,21$) y $0,57$ mm (DE $0,13$) ($P=0.0007$). Existía correlación entre el aumento de GIM y la duración de la enfermedad, la edad del paciente y la concentración de triglicéridos. No se encontró relación con los valores de PCR, VSG y BASDAI. Los pacientes con anti-TNF no presentaban diferencias en el GIM respecto a aquellos pacientes con EspA y otros tratamientos (59).

En España, Gonzalez-Juanetey y colaboradores compararon 60 pacientes con EspA y 64 controles sanos. Se excluyeron pacientes con enfermedades cerebro y cardiovasculares así como insuficiencia renal. Se midió mediante ecografía doppler modo B el GIM y la presencia de placas de ateroma en la arteria carótida común derecha. El GIM era mayor en EspA respecto al grupo control (0,74 DE: 0,21 mm vs 0,67 DE: 0,14 mm; $p = 0.01$; diferencia de medias 0,077; 95% intervalo de confianza, 0.016-0.139). También la presencia de placas estaba aumentada en el grupo de EspA (19 [29.7%] vs. 6 [9.4%], respectivamente; $p = 0.03$). La VSG en el momento del diagnóstico de la EspA y la duración de la enfermedad eran los mayores predictores para el desarrollo de placas. Sin embargo, no se encontró relación entre VSG, PCR y GIM (60).

Un estudio publicado en Mayo de 2015 intentó establecer si existía un aumento de la aterosclerosis subclínica en pacientes con criterios ASAS de EspA. Se reclutaron 149 pacientes y 181 controles sanos, sin historia de enfermedad cardiovascular, se realizó ecografía para determinar el GIM y si se revisó la presencia de placas de ateroma. El GIM estaba aumentado en los pacientes con EspA pero las diferencias no eran significativas. Sin embargo la presencia de placas era más frecuente en los pacientes que en los controles (41,6% vs 26,4%; $p=0,003$). Los pacientes que presentaban placas tenían una duración mayor de la enfermedad (20.5 ± 11.2 años vs. 12.0 ± 8.6 años; $p < 0.001$) e índices BASFI y BASMI mayores (61). Chloe y colaboradores elaboraron un estudio transversal con 28 pacientes con EspA y 27 controles sanos. Midieron el GIM y parámetros de elasticidad mediante ecografía, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas (62).

El estudio de Mike y colaboradores comparó 59 pacientes con EspA, todos ellos antes de iniciar etanercept, con 30 controles sin EspA. Se excluyeron pacientes con IAM, antecedentes de angioplastia coronaria o cirugía por enfermedad coronaria, ictus isquémico, accidente isquémico transitorio, endarterectomía carotídea, cirugía de vasculopatía periférica o amputación de miembros e HTA, así como los tratados con estatinas, anticoagulantes y ácido acetil-salicílico a dosis bajas. Ambos grupos eran bastante homogéneos desde el punto de vista demográfico (edad, distribución por sexos...) y a nivel de factores de riesgo cardiovascular clásico (salvo que en la población con EspA la prevalencia de fumadores era bastante mayor). Se evaluó el GIM de la

arteria carótida común a 10 mm del bulbo bilateralmente y la rigidez arterial en forma de distensibilidad y módulo elástico de Young. El GIM de los pacientes con EspA estaba aumentado (0.62+/-0.09 mm vs 0.57 +/-0.09 en controles; P=0.02). No se encontró relación entre BASFI, PCR y GIM.

En resumen, los estudios realizados indican que el aumento del GIM en los pacientes con EspA está aumentado. La duración de la enfermedad y la mala evolución de la misma parecen estar relacionadas con este aumento. Sin embargo, no se ha demostrado que los reactantes de fase aguda y BASDAI influyan. La repercusión de los AINE no se ha valorado adecuadamente.

13. INFLAMACIÓN Y ATEROSCLEROSIS EN ESPONDILOARTROPATÍAS:

Como se ha expuesto al final del capítulo anterior, los estudios no revelan una clara influencia de la inflamación en la EspA y los factores de riesgo cardiovascular. A diferencia de la AR, la correlación entre la actividad inflamatoria y los reactantes de fase aguda y la actividad de la enfermedad es menor (63). En su análisis de las causas de mortalidad de 398 pacientes con EspA de larga evolución, Lehtinen encontró que los fallecidos habían tenido niveles mayores de VSG (28).

Van Halm y colaboradores estudiaron la correlación entre la actividad de la enfermedad y el perfil lipídico. Para ello reclutaron 45 pacientes con EspA tras 6 meses de inicio de tratamiento con leflunomida y lo compararon con 10 pacientes con el mismo diagnóstico tratados con etanercept. Se registraron niveles de CT, HDL, LDL y triglicéridos. El análisis estadístico mostró que un incremento en 30 mm en la primera hora de la VSG se asociaba con una disminución del 6% del CT y una disminución del 11% en los niveles de HDL (64).

Berg et y colaboradores estudiaron prospectivamente los factores asociados con la rigidez arterial en pacientes con EspA. Reclutaron 85 pacientes y midieron PCR, VSG, ASDAS, BASDAI, AIX y PWV. El seguimiento duró 5 años. Los pacientes fueron clasificados en cuartiles en función de la VSG, PCR, BASDAI y ASDAS basales. Los niveles

basales elevados de PCR, VSG, y ASDAS estaban asociados con un mayor AIX (0,01; 0,03 y 0,04 respectivamente). Resultados similares aunque no estadísticamente significativos se encontraron para la PWV. La PCR y el AIX estaban asociados de manera independiente con futura elevación de augmentation index ($P=0.03$ y 0.02 respectivamente), no así para power wave velocity y PCR y ASDAS (65).

14. ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS Y RIESGO CARDIOVASCULAR:

Los mecanismos fundamentales a través de los cuales los AINE incrementan el riesgo cardiovascular son el aumento de la presión arterial, la disminución de la acción antiagregante del ácido acetilsalicílico a dosis bajas. Esto da lugar al aumento de los eventos cardiovasculares y el aumento de la incidencia y mortalidad de fallo cardíaco congestivo.

El efecto hipertensor es dosis dependiente. Por un lado, la inhibición de la ICox-2, disminuye la excreción renal de sodio. Por el otro, la inhibición de la ICox-1 altera la función renal aumentando los niveles de presión arterial. Además, los AINE disminuyen la acción de la mayoría de fármacos hipotensores (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de la angiotensina II, beta bloqueantes, diuréticos...). No es así con los antagonistas del calcio (1).

El ácido acetilsalicílico a dosis bajas tiene un efecto antiagregante por inhibición de la síntesis de TBXA-2 y se asocia con un 20-30% de reducción de eventos cardiovasculares (infarto agudo de miocardio no fatal, ictus isquémico no fatal y mortalidad vascular). AINE como naproxeno e ibuprofeno previenen la inactivación de la COX-1 plaquetaria, anulando el efecto del ácido acetilsalicílico. Este efecto no se ha visto en inhibidores de la ICox-2 ni en diclofenaco. La tasa de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares está aumentada en los pacientes que consumen AINE. La frecuencia de IAM es dos veces superior a la de la población general. No existen diferencias entre AINE clásicos y los inhibidores selectivos de la ICox-2, salvo para naproxeno, que parece que no aumenta la tasa de eventos cardiovasculares de manera significativa (66). Un meta-análisis actualizado en 2012 analizó los resultados de estudios observacionales y

ensayos clínicos sobre las diferentes tasas de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares en pacientes con AR. Se encontró un aumento del riesgo de todos los eventos cardiovasculares en los pacientes tratados con estos fármacos (infarto agudo de miocardio, ictus cerebral) RR 1.18 95% CI: 1.01-1.38. P=0.004 (67). Todos los AINE aumentan la incidencia de hospitalización y la mortalidad por fallo cardíaco congestivo (68), sobre todo si existían eventos previos.

Un meta-análisis reciente muestra que los eventos cardiovasculares están aumentados en pacientes con AR en tratamiento con AINE (67), pero no existen trabajos a día de hoy que estudien específicamente la influencia de los AINE en el riesgo cardiovascular en EspA.

15. INFLIXIMAB Y RIESGO CARDIOVASCULAR:

Los fármacos anti-TNF alfa en general e IFX en particular han supuesto un gran avance en el tratamiento de las EspAs. Actualmente, hay un acuerdo generalizado de que estos tratamientos ayudan a reducir la actividad de la EspA (69).

No se conoce de manera precisa el impacto que los tratamientos anti-TNF alfa pueda tener en los pacientes con EspA. Hipotéticamente, al disminuir los niveles plasmáticos de TNF alfa en pacientes con EspA puede mejorar la actividad inflamatoria y el riesgo cardiovascular (70,71). Por otro lado, podrían tener un efecto beneficioso sobre el perfil lipídico, al aumentar los niveles de HDL colesterol (72), disminuir la resistencia a la insulina y mejorando la relación entre apolipoproteína A1 y B (73). Además, los anti TNF alfa podrían ayudar a disminuir el consumo de glucocorticoides y AINE. Todo ello hace pensar que el uso de anti-TNF alfa en EspA podría resultar favorable desde el punto de vista del riesgo cardiovascular.

Sin embargo, los anti TNF alfa podrían incrementar de los eventos de fallo cardíaco, aunque los resultados de los estudios son dispares. Si bien un meta-análisis no encontró una mayor tasa de estos eventos (67) y en algunos modelos experimentales se muestran que los anti-TNF alfa podrían mejorar la disfunción ventricular (74), otra

publicación mostró que dosis altas de IFX aumentaban el riesgo de fallo cardíaco en pacientes con insuficiencia cardíaca moderada o grave (75).

Existen diferentes estudios sobre el impacto de los anti-TNF desde el punto de vista de eventos cardiovasculares en diferentes enfermedades reumáticas. El meta-análisis antes mencionado analizaba la asociación entre los tratamientos anti-TNF alfa y la tasa de eventos cardiovasculares en AR y artritis psoriásica. Se incluyeron 28 artículos sobre AR (236525 pacientes y 5410 eventos) y 6 sobre psoriasis y artritis psoriásica (220209 pacientes y 2701 eventos). Para AR, se observó una disminución en el riesgo de eventos cardiovasculares (RR: 0.70 95% CI: 0.54-0.90 P=0.005). En psoriasis y artritis psoriásica el tratamiento con anti-TNF disminuyó la tasa de eventos (RR. 0.75; 95% CI: 0.63-0.91. P=0.003), aunque los autores observan en la discusión que el número de estudios con artritis psoriásica era mucho menor, estaba en consonancia con otros estudios realizados (67). El registro de biológicos de la British Society for Rheumatology encontró en 2007 una disminución del 60% de la ratio de IAM en pacientes con AR y buena respuesta a terapias biológicas (76)

Al contrario que en otras artropatías, en el caso de la EspA no existen estudios que valoren el impacto de los anti-TNF en la aparición de eventos cardiovasculares. Únicamente se han comunicado casos de pacientes con EspA con IAM durante tratamiento con IFX (77,78). Sí ha sido estudiado más la influencia de IFX y otros anti-TNF alfa en la resistencia a insulina, perfil lipídico y parámetros de GIM y rigidez arterial.

16. INFLIXIMAB Y RESISTENCIA A LA INSULINA.

Anteriormente se ha analizado la estrecha relación entre las enfermedades inflamatorias, el riesgo cardiovascular, el síndrome metabólico y la resistencia a la insulina. También se ha hablado del papel de las adipoquinas y otras citoquinas en el estímulo del TNF alfa. Se han realizado estudios para ver la influencia del IFX en la resistencia a la insulina.

Kiortsis y colaboradores analizaron la resistencia a la insulina mediante el Homoeostasis Model Assesment (HOMA) y la sensibilidad a la insulina con el Quantitative Insulin Sensitivity Check Index (QUICKI) en una población de 28 pacientes con AR y 17 con EspA, todos ellos tratados con IFX, a dosis de 3mg/Kg en el caso de AR y 5mg/Kg en el de EspA. Se realizaron las mediciones previamente y a los 6 meses de tratamiento con IFX. No observaron diferencias en el índice HOMA y QUICKI, pero analizado el tercil que presentaba mayor resistencia a la insulina, se encontró una disminución del HOMA [(antes: 3.01 (0.48) y después 1.89 (0.35) $P < 0.01$)] y un aumento de QUICKI [antes (0.30 (0.008) y después 0.35 (0.013)], estadísticamente significativos (79).

Bozkirli et al. Analizaron la resistencia a la insulina mediante el índice HOMA en una población de 30 pacientes con EspA, previamente y a las 12 semanas de tratamiento con IFX. No encontraron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de insulina ni en el índice HOMA antes y después del tratamiento (80). Otros, comunicaron una disminución notable de los niveles insulina tras una infusión de IFX (81). Además, se han publicado pacientes artritis psoriásica que desarrollaron o agravaron una DM tipo 2 después de suspender el tratamiento con IFX (82, 86).

17. INFILIXIMAB Y PERFIL LIPÍDICO:

Los tratamientos anti TNF pueden cambiar las concentraciones de colesterol y triglicéridos y, con ello, reducir el riesgo cardiovascular en la EspA. En un estudio de 30 pacientes con EspA en tratamiento con anti -NF alfa (20 pacientes con IFX, 7 con etanercept y 7 con adalimumab), con mediciones previas y a las 14 semanas de iniciar el tratamiento. Después del tratamiento, se encontró un aumento significativo de las concentraciones de CT (5.08+/-1.20 vs. 4.73+/-1.12 mmol/l; $p=0.01$) y HDL (1.61+/-0.47 vs. 1.47+/-0.35 mmol/l; $p=0.008$), pero sin mejoría del índice de aterogenicidad (3.43+/-1.13 vs. 3.35+/-0.93; $p=0.87$), triglicéridos (1.33+/-1.22 vs. 1.27+/-0.98 mmol/l; $p=0.794$) o LDL (3.15+/-0.99 vs. 2.91+/-0.93 mmol/l; $p=0.24$). Por el contrario, los reactantes de fase aguda, BASFI, BASDAI mejoraron sustancialmente. El análisis por subgrupos mostró

que los anticuerpos monoclonales incrementaron los niveles de LDL y CT pero sin afectar al índice de aterogenicidad (83).

El grupo de Kiortsis valoró 50 pacientes (50 con AR, 32 con EspA) y la respuesta del perfil lipídico tras 6 meses de tratamiento con IFX. Encontraron una elevación de CT de 206 a 2016 mg/dL ($p < 0.05$) y triglicéridos de 109 a 122 mg/dL ($p < 0.05$). Los valores de LDL y HDL colesterol y HDL/triglicéridos no cambiaron significativamente (84).

En un estudio de 85 pacientes con EspA recibiendo anti-TNF alfa durante 2 años, con mediciones basales y a los 6, 12 y 24 meses se midieron peso, IMC, perímetro abdominal, estimación de tejido adiposo visceral (VAT) y tejido adiposo subcutáneo (SAT). El VAT aumentó paulatinamente después de 6 meses ($13.7 \pm 20.6 \text{ cm}^2$, $p < 0.0001$), 1 año ($21.0 \pm 26.6 \text{ cm}^2$, $p < 0.0001$), y 2 años ($29.1 \pm 33.4 \text{ cm}^2$, $p < 0.0001$). Los valores del SAT a los 6 meses fueron ($12.5 \pm 27.4 \text{ cm}^2$, $p < 0.0001$), al año ($27.1 \pm 38.2 \text{ cm}^2$, $p < 0.0001$), y después de 2 años ($31.9 \pm 53.2 \text{ cm}^2$, $p < 0.0001$) (85).

Spanakis y colaboradores reclutaron 24 pacientes con AR, 26 pacientes con EspA y 10 pacientes con artritis psoriásica. Realizaron mediciones basales y a los 6 meses de tratamiento. Encontraron aumento de HDL [5 (3-7) mg/dl a 3 (1-5) mg/dl pasados 1 y 6 meses, respectivamente ($p < 0.01$)] y dicho aumento fue significativamente mayor en aquellos pacientes que mejoraron las puntuaciones EULAR o BASDAI (0.8 vs 5.8 mg/dl; $p = 0.05$). Los triglicéridos aumentaron significativamente solamente durante el primer mes de tratamiento [0.3 (0.1-0.4) $P < 0.01$]. El ratio LDL/HDL disminuyó en el subgrupo de pacientes que presentaban niveles basales de LDL > 130 mg/dl. Los niveles de TC/HDL y LDL/HDL disminuyeron después del primer periodo [0.3 (0.1-0.4), $p < 0.01$, y 0.2 (0.1-0.4), $p < 0.01$, respectivamente] (86).

Van Eijk y colaboradores midieron el perfil lipídico antes, al mes y a los tres meses en 92 pacientes con EspA tratados con etanercept. El 94% de los pacientes tomaba AINE y el 22% fármacos modificadores de la enfermedad no biológicos. Las concentraciones de CT, HDL, y apolipoproteína A1 disminuyeron durante el tratamiento ($P < 0.001$). La LDL y los triglicéridos aumentaron ligeramente ($P = 0.04$) y la apoproteína B y el cociente CT/HDL no variaron significativamente. El cociente apoB/apoA1 disminuyó 0.67 a 0.62

(P=0.008). Estos cambios se relacionaron con la disminución del BASFI y reactantes de fase aguda (87).

18. INFLIXIMAB Y GROSOR ÍNTIMA-MEDIA:

El tratamiento con IFX y otros anti-TNF alfa se ha relacionado con el GIM y diferentes parámetros de rigidez arterial. En 81 pacientes con EspA seguidos una mediana de casi 5 años y tratados con anti-TNF alfa se realizaron mediciones de GIM y el módulo elástico de Young. El GIM no cambió a lo largo del estudio en los pacientes que continuaron el tratamiento y aumentó significativamente en los pacientes que lo dejaron (88).

Angel y colaboradores compararon 55 pacientes con EspA y artritis psoriásica, de los cuales 36 iniciaron tratamiento con anti TNF alfa y 19 pacientes no recibieron tratamiento biológico. Ambos grupos eran similares desde el punto de vista demográfico y de factores de riesgo cardiovascular. Se realizaron mediciones basales y al año de tratamiento de la rigidez arterial mediante PWV aórtica y el GIM por ecografía de la carótida común distal próxima al bulbo carotideo. Ambos parámetros disminuyeron el grupo tratado con anti TNF alfa pero no en el grupo control (89).

El estudio de Capkin y colaboradores compara 77 pacientes con EspA (34 en tratamiento con IFX y 33 con AINE) y 34 controles sanos. Se midieron los índices PWV y GIM. El grupo de EspA presentó mayores índices PWV que los controles [9.0 ± 1.49 m/sec vs. 8.27 ± 0.90 m/sec, $P=0.004$; 95% intervalo confianza (CI), -1.22 a -0.24]. Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en ninguno de los parámetros en el grupo de AINE respecto al de IFX (90).

Ercan y colaboradores estudiaron diferentes parámetros ecocardiográficos de elasticidad aórtica y GIM en 66 pacientes con EspA, tratados con AINE y anti TNF alfa. Los pacientes que recibían anti-TNF alfa presentaban mejores propiedades elásticas (91). Otros estudios tampoco han encontrado relación entre el tratamiento con anti-TNF alfa y rigidez vascular o GIM (58,59).

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO:

Existe numerosa bibliografía sobre el impacto positivo los tratamientos principales para la EspA y la EspA axial en la sintomatología y parámetros de inflamación que conlleva la enfermedad, pero no se ha estudiado en profundidad el impacto en el riesgo cardiovascular de las diferentes modalidades terapéuticas. El estudio del GIM, puede ser un método sencillo para medir el impacto del tratamiento con anti-TNF en el desarrollo de aterosclerosis en los pacientes con EspA, en comparación con pacientes que están siendo tratados sólo con AINE.

HIPÓTESIS:

El GIM de la arteria carótida común de pacientes tratados con IFX es menor que aquellos tratados con terapia no biológica en pacientes diagnosticados de EspA o EspA axial.

OBJETIVOS:

1. OBJETIVO PRINCIPAL:

Estudiar si el GIM de la carótida común difiere en función del tipo de tratamiento (IFX o sin TB) en una población de pacientes con EspA.

1. OBJETIVOS SECUNDARIOS:

1. Describir la prevalencia de eventos cardiovasculares en una población de pacientes con EspA.

2. Describir la prevalencia de placas de ateroma y FRCV en una población de pacientes con EspA.
3. Estudiar la relación entre el GIM y los FRCV clásicos, parámetros de actividad clínica, placas de ateroma, el tiempo de evolución de la enfermedad y el tipo de tratamiento en una población de pacientes con EspA.

MATERIAL Y MÉTODOS:

1. DISEÑO:

Estudio descriptivo transversal.

2. POBLACIÓN:

Entre enero de 2011 y diciembre de 2012 se incluyeron en el estudio un total de 119 pacientes atendidos en el Servicio de Reumatología del HGU Gregorio Marañón que cumplían criterios de Nueva York de 1982 de EA o criterios de clasificación ASAS para EspA. En esta muestra 83 pacientes estaban en tratamiento con IFX en el momento del estudio, y 36 pacientes sin tratamiento biológico (con AINE). El rango de edad se situó entre 18 y 80 años y todos los pacientes eran de raza caucásica.

3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

1. Pacientes que cumplieran criterios de Nueva York de 1982 de EA o criterios de clasificación ASAS para EspA.

2. Pacientes mayores de 18 años.
3. Accedieron a participar en el estudio y firmaron el consentimiento.

4. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

1. Pacientes menores de 18 años.
2. Pacientes con dificultades cognitivas para la comprensión y/o realización del estudio.
3. Pacientes con diagnóstico de otras enfermedades reumáticas autoinmunes (a excepción de enfermedad inflamatoria intestinal, uveítis ó psoriasis).

5. CONSIDERACIONES ÉTICAS:

Todos los pacientes firmaron el correspondiente consentimiento informado antes de incorporarse al estudio (anexo 2). Cada paciente firmó el consentimiento por duplicado, quedándose él mismo con una copia y la otra el HGU Gregorio Marañón.

6. CONFLICTO DE INTERESES:

El doctorando y sus tutores o personal colaborador en la realización de este estudio niegan cualquier conflicto de interés.

7. MÉTODOS:

El estudio se realizó en el HGU Gregorio Marañón. Para cada paciente, tras acceder de manera voluntaria a participar en el estudio y firmar del consentimiento informado, se realizaba anamnesis, exploración física completa (incluyendo peso y talla), cumplimentación de cuestionarios de actividad (BASDAI), funcionalidad (BASFI) y encuesta epidemiológica (edad, fecha inicio de los síntomas de la enfermedad, fecha de diagnóstico de la enfermedad, tabaquismo, cantidad de AINE y tipo tomados diariamente, consumo de glucocorticoides) (anexo 1). Posteriormente se realizó extracción de analítica sanguínea en ayunas de 8 horas y ecografía en modo B para determinar el GIM, validada por la Dra. Esperanza Naredo. Aquellos pacientes en los que se observaran placas de ateroma fueron enviados al servicio de cirugía cardiovascular.

Finalmente, para completar y cotejar la recogida de datos, se revisó la historia clínica de los pacientes.

La búsqueda bibliográfica sistemática sobre artículos relacionados con el tema se realizó a través de MedLine y Cochrane Library.

8. VARIABLE DE ESTUDIO PRINCIPAL:

8.1. Índice de GIM de carótida común izquierda y derecha:

La variable principal fue la medida del índice de GIM de la pared distal en las arterias carótidas común izquierda y derecha. El GIM se midió en micrómetros. Debido a que varía con la edad y sexo, se decidió estratificar los pacientes en función de estas variables. Para cada paciente, se midió el GIM en cada carótida común dos veces por cada lado. Debido a que el GIM medios izquierdo y derecho no era igual en cada paciente, se decidió usar como medida general en el estudio el GIM medio del lado izquierdo y derecho por separado en vez de hacer una media del valor medio de cada lado.

Para encontrar valores de referencia poblacionales que pudieran compararse con la muestra del presente estudio se realizó una búsqueda bibliográfica de trabajos que trataran de establecer los valores medios de GIM (Pub med y Cochrane Library). En la tabla 4 se especifican las características principales de los diferentes trabajos encontrados. Estos estudios son heterogéneos en el tamaño de la muestra, rango de edad y tipo de variable estudiada (media por lados, media de ambos lados o valor máximo), lo que dificultan su uso como referencia para el presente trabajo.

Solo tres de los estudios revisados hacía referencia a valores medios de la arteria carótida común izquierda y derecha por separado. La comparación de este estudio se realizó con los valores de referencia para población general del GIM medio por cada lado del estudio MESA para edades mayores de 45 años (el estudio ARIC era similar, pero el rango de edad solo comprendía hasta 65 años) y del estudio de Denarié y colaboradores para edades menores de 45 años. Los valores por percentiles del GIM por edad y sexo se exponen en el anexo 5.

Inicialmente también se calculó la media del GIM medio izquierdo y derecho. Para dicha variable, se tomó como referencia los estudios de Grau y colaboradores para pacientes entre 35-80 años y el del estudio Carotid Atherosclerosis Progression (CAPS) para pacientes menores de 35 años. Finalmente, debido a que el IQMT izquierdo era ligeramente mayor el derecho, se decidió solamente análisis de media izquierda y derecha por separado.

Para determinar si el GIM estaba elevado, se tomó como referencia el percentil 75 respecto al valor esperado por edad y sexo según las referencias de dichos estudios.

Tabla 4: Principales estudios sobre los valores de referencia poblacionales de GIM.

	ÁREA GEOGRÁFICA:	TAMAÑO MUESTRAL:	RANGO EDAD:	REGIÓN ANATOMICA:	VALORACION IZDA/DCHA O MEDIA.
Grau et al (2013) (92) :	España	1708 mujeres 1453 varones	35-80	Carótida común	Media de ambos lados izquierdo y derecho.
Denarié et al. (2000) (93) :	Europa	216 mujeres 133 varones	17-65	Pared distal de carótida común 1 cm distal.	Media de GIM del lado izquierdo y media de GIM del lado derecho por separado.
<i>Carotid Atherosclerosis Progression (CAPS) Study</i> (2006) (94)	Europa	5056	19-90	Carótida común bifurcación y carótida interna.	Media de ambos lado izquierdo y derecho.
<i>Edimburg Artery Study</i> (1997) (95)	Europa	1106	60-80	Carótida común, bulbo, interna y externa.	Valor máximo.
<i>Cardiovascular risk study</i> (1999) (96)	EEUU	5858	>65	Arteria carótida común e interna	Valor máximo
<i>Multi Ethnic study of Atherosclerosis</i> (MESA) (2012) (97)	EEUU	6814	45-84	Pared proximal y distal de arteria carótida común, bulbo, carótida interna.	Media de GIM del lado izquierdo y media de GIM del lado derecho por separado.
<i>Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study</i> (1993) (98)	EEUU	15000	45-65	Carótida común	Media de GIM del lado izquierdo y media de GIM del lado derecho por separado.
<i>Bogalusa Heart Study</i> (2007)	EEUU	1200	25-40	Carótida común	Valor máximo

*GIM: Grosor íntima-media

Debido al pequeño tamaño de la muestra, al distribuir los pacientes por edad y sexo, los intervalos de edad de los estudios originales se agruparon por quinquenios en 3 grupos: >45 años, 45-65 años y de 65-84 años, calculándose el IQMT de referencia nuevo para cada nuevo periodo de edad como media de los valores que componían cada quinquenio (Tabla 5) Debido al pequeño tamaño muestral del presente trabajo al distribuir pacientes por edad y sexo, se agrupó los intervalos de edad de los estudios originales por quinquenios en 3 grupos: >45 años, 45-65 años y de 65-84 años, calculándose el GIM de referencia nuevo para cada nuevo periodo de edad como media de los valores que componían cada quinquenio (Tabla 5)

Tabla 5: distribución de GIM por percentiles por edad y sexo tras agrupar la edad en 3 intervalos.

Sexo	Varón			Mujer			
Edad	<45 aa	45-64 aa	65-84aa	<45	45-64 aa	65-84 aa	
GIM medio Dcho	25	423,3	545,0	685,0	416,6	530	685,0
	50	463,3	650,0	800,0	443,3	615,0	790,0
	75	516,6	760,0	945,0	483,3	715,0	900
GIM medio lzdo	25	453,3	555,0	690,0	400	525,0	665,0
	50	486,7	660,0	830,0	473,3	610,0	765,0
	75	556,6	780,0	975,0	516,6	720,0	895,0

*GIM: Grosor íntima-media

9. VARIABLES DE ESTUDIO SECUNDARIAS:

9.1. Variables epidemiológicas:

9.1.1. Edad:

La edad se determinó preguntándolo en el cuestionario epidemiológico entregado a cada paciente.

9.1.2. Sexo:

El sexo se determinó preguntándolo en el cuestionario epidemiológico entregado a cada paciente.

9.2. Factores de riesgo cardiovascular:

9.2.1. Hipercolesterolemia:

La hipercolesterolemia se definió como cifras persistentemente elevadas (2 ocasiones o más) de colesterol sérico total superior a 200 mg/dl o cifras de LDL colesterol sérico mayores o iguales a 130 mg/dl o consumo de hipolipemiantes. La determinación de hipercolesterolemia se realizó mediante la encuesta epidemiológica (respuesta afirmativa a la pregunta específica) o si se mencionara tal diagnóstico en la historia clínica del paciente.

9.2.2. Diabetes mellitus:

Se definió según las directrices de la Organización Mundial de la Salud como diagnóstico previo de algún médico (endocrinólogo, cardiólogo, internista o médico de atención primaria) cuando las glucemias basales eran superiores a 126 mg/dl o existían síntomas cardinales de diabetes junto con una glucemia plasmática casual

mayor o igual a 200 mg/dl en cualquier momento del día o una glucemia superior o igual a 200 mg/dl después de una prueba de sobrecarga de glucosa oral. Para conocer si un paciente era diabético se requirió respuesta afirmativa a la pregunta si era diabético de la encuesta epidemiológica o bien si constara tal diagnóstico por algún médico al revisar la historia clínica. Se incluyó la diabetes producida por corticoides.

9.2.3. Glucemia alterada en ayunas:

Definida como diagnóstico previo de algún médico (endocrinólogo, cardiólogo, internista o médico de atención primaria) por glucemia basal entre 111 y 126 mg/dl. Para determinarlo, se revisaron las historias clínicas de los pacientes y se hizo constar si constaba tal diagnóstico por algún médico.

9.2.4. Hiperuricemia:

Definida como concentraciones de ácido úrico en sangre superiores o iguales a 7 mg/dL. Se determinó a través de respuesta afirmativa a presentar hiperuricemia mediante la encuesta epidemiológica o si constaba tal diagnóstico emitido por algún médico al revisar la historia clínica.

9.2.5. Hipertensión arterial:

Definida como diagnóstico previo por algún médico (endocrinólogo, cardiólogo, internista o médico de atención primaria) por cifras persistentes (3 o más) de presión arterial sistólica mayores o iguales a 140 mmHg y de presión arterial diastólica mayores o iguales a 90 mmHg. Definido como hábito tabáquico (consumo de cigarrillos, puros o tabaco de pipa) de manera habitual en el pasado o en la actualidad. El tabaquismo se determinó mediante respuesta afirmativa a ser fumador actual o pasado en la encuesta epidemiológica o si constara en la revisión de la historia clínica.

9.2.6. Hipertrigliceridemia:

Definida como cifras persistentemente mayores de triglicéridos séricos, mayores o iguales a 150 mg/dL o tomar tratamiento médico para la hipertrigliceridemia.

9.3. Variables relacionadas con la enfermedad:

9.3.1. Tiempo evolución de la enfermedad:

Se determinó el tiempo de evolución de la enfermedad preguntando al paciente en la encuesta epidemiológica la fecha de inicio de los síntomas de EspA y/o mediante la revisión de la historia clínica.

9.3.2. Tiempo de tratamiento de la enfermedad:

Se calculó en años para IFX. Se determinó el tiempo de tratamiento preguntando al paciente en la encuesta epidemiológica la fecha de inicio del biológico y mediante la revisión de la historia clínica.

9.3.3. BASDAI:

Se determinó solicitando en el momento del estudio a cada paciente cumplimentar el cuestionario BASDAI en su versión española. Se realizó la media aritmética de los ítems 5 y 6 y el resultado se sumó al resultado de los restantes 4 ítems. El resultado final fue la media aritmética de dicha suma. Se consideró actividad BASDAI elevada a puntuaciones mayores de 4.0

9.3.4. BASFI:

Se determinó solicitando en el momento del estudio a cada paciente cumplimentar el cuestionario BASFI en su versión española. El resultado fue la media aritmética de la respuesta a cada uno de los 10 ítems del cuestionario.

9.3.5. Grado de sacroileítis:

Se realizó mediante la interpretación por parte de radiólogo o reumatólogo de radiografías simples de sacroilíacas o presencia de lesiones inflamatorias (edema óseo) en RMN de sacroilíacas. El grado de sacroileítis se determinó de la siguiente manera:

- a) Ausencia de sacroileítis.

- b) Edema óseo en RMN o sacroileítis en radiología convencional grado I bilateral o grado II unilateral.

- c) Sacroileítis en radiología convencional grado II bilateral ó grado III unilateral o bilateral.

- d) Sacroileítis grado IV en radiología convencional.

9.3.6. ASAS AINE score:

Se solicitó a todos los pacientes contestar en la encuesta epidemiológica sobre el tipo, dosis, frecuencia diaria de consumo y periodo de tiempo de consumo de los AINE. Con esos datos se estimó la puntuación ASAS AINE en un periodo de 12 meses.

9.3.7. Consumo de glucocorticoides:

Se determinó como dosis de prednisona cada 24 horas o equivalente durante los últimos 12 meses, no considerados inhalados. Para conocerlo, se preguntó por consumo de glucocorticoides en la encuesta epidemiológica y se revisó la historia clínica en el apartado de tratamientos del paciente.

9.3.8. HLA B27:

Se determinó consultando la historia clínica de cada paciente. Si constaba, se registraba si era positivo o negativo.

9.3.9. Otros tratamientos concomitantes:

Se consultó a los pacientes consumo de FAME sintéticos o no biológicos en la encuesta epidemiológica y se revisó la historia clínica.

9.4. Variables biométricas:

9.4.1. Índice de masa corporal:

Durante el estudio se midió y pesó a los pacientes descalzos y en ropa interior. El IMC se definió como el cociente entre el peso en kilogramos y el cuadrado de la altura en metros. En función del resultado los pacientes fueron estratificados entre peso normal (ICM 18,5-24) y sobrepeso (ICM 25-29,9) y obesidad (ICM 30 o más de 30).

9.5. Variables analíticas:

Obtenidas mediante análisis de la muestra sanguínea extraída a cada paciente. Se incluyen la glucemia medida (normal <126 mg/dL, hemoglobina glucosilada (normal <6%) ácido úrico (normal <7 mg/dL), VSG (normal entre 0-14 mm/h, PCR

(normal entre 0-0.8 mg/dL), colesterol total (normal \leq 200 mg/dL), colesterol HDL (normal 40-60 mg/dL), colesterol LDL (normales $<$ 130 mg/DL, índice de aterogenicidad (cociente entre CT y HDL normal $<$ 5) y triglicéridos (normal 50-150 mg/dL).

9.6. Eventos cardiovasculares:

9.6.1. Accidente cerebro vascular:

Definido como ictus o accidente isquémico transitorio, determinado por tomografía axial computarizada (TAC), RMN y/o valoración clínica del Servicio de Neurología del HGU Gregorio Marañón. Se determinó mediante respuesta afirmativa en el cuestionario epidemiológico o que constara en la revisión de la historia clínica.

9.6.2. Cardiopatía isquémica:

Definida como IAM, angor de pecho determinada por coronariografía, prueba de esfuerzo, pruebas analíticas y/o valoración clínica del Servicio de Cardiología del HGUGM. Se determinó mediante respuesta afirmativa en el cuestionario epidemiológico o que constara en la revisión de la historia clínica.

9.6.3. Antecedentes familiares de accidente cerebrovascular (ACV) precoz:

Definidos como ACV antes de los 50 años (hombres) o 60 años (mujeres). Se determinó mediante respuesta afirmativa en el cuestionario epidemiológico o que constara en la revisión de la historia clínica.

9.6.4. Antecedentes familiares de cardiopatía isquémica precoz:

Definidos como cardiopatía isquémica antes de los 50 años (hombres) o 60 años (mujeres). Se determinó mediante respuesta afirmativa en el cuestionario epidemiológico o que constara en la revisión de la historia clínica.

9.7. Placas de ateroma:

Definida como estructuras focales que invaden el lumen arterial al menos 0.5 mm o 50% del valor de IMT circundante, o un engrosamiento mayor de 1.5 mm medido desde el lumen de la íntima hasta la interfase media-adventicia visualizadas mediante ultrasonografía.

10. TÉCNICAS:

10.1. Ecografía carotídea.

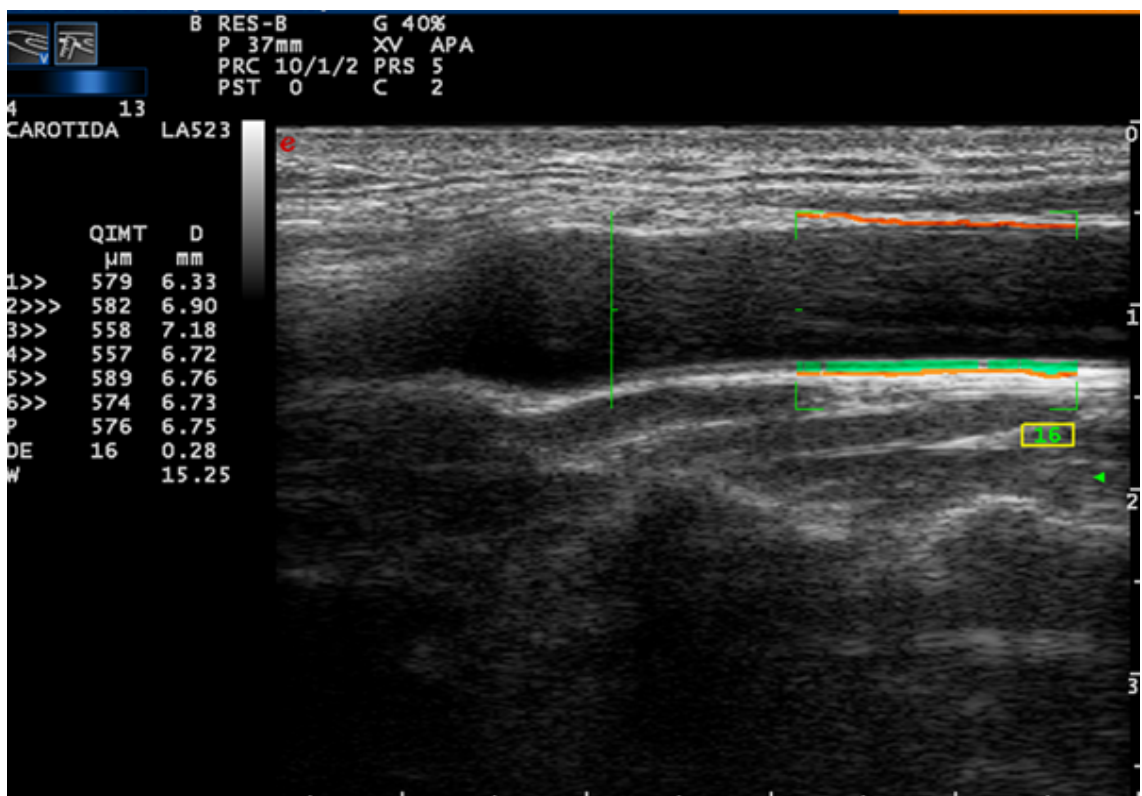
La ecografía carotídea se realizó en el HGU Gregorio Marañón con un equipo Esaote MyLab con software de radio frecuencia quality intima media thickness (QIMT; Esaote, Maastricht, *Holland) con sonda linear de 7-12 MHz. Se midió el GIM en las arterias carótidas izquierda y derecha de cada paciente, dos veces consecutivas, y la presencia de placas de ateroma. El paciente se colocaba en decúbito supino con una ligera hiperextensión cervical y con la cabeza en rotación lateral contralateral al lado examinado con un ángulo de 45 grados. Las ecografías fueron realizadas en HGU Gregorio Marañón por el doctorando tras un curso de entrenamiento de 10 horas. Para valorar la validez interobservador, en 10 pacientes se hizo medición paralela por personal de amplia experiencia en el campo del HGU Gregorio Marañón.

El procedimiento consistió en localizar modo B la arteria carótida común cercana al bulbo y su bifurcación con la sonda en un barrido transversal. Una vez hallado, se rotaba la sonda hasta posicionarla en longitudinal para visualizar la carótida común

y el bulbo carotideo. Posteriormente se activa la aplicación informática QIMT y proporciona una línea vertical que debe ubicarse en el origen del bulbo; a un centímetro de dicha línea se sitúa una caja que cubre el área de análisis que consisten en 15 milímetros con una marca en su interior que se sitúa en el centro del lumen arterial. La media y la desviación estándar (DE) del GIM de los 6 últimos ciclos cardíacos se calcula automáticamente por la aplicación informática y los resultados aparecen en el lado izquierdo de la pantalla; en el momento que la DE de las mediciones automáticas es menor de 20 μm (que es la DE máxima aceptable) se congela la imagen y se obtiene la media del GIM.

Se registró asimismo la presencia de placas de ateroma. Todos los pacientes que las presentaron fueron remitidos al servicio de cirugía vascular del HGU Gregorio Marañón para valoración.

Figura 2: medición de GIM en carótida común. Método automático (Imagen propia, Dr. Aramburu)



10.2. Extracción sanguínea por venopunción:

Se realizó extracción sanguínea de todos los pacientes después de 8 horas de ayuno. Los parámetros bioquímicos e inmunológicos se determinaron en los laboratorios de los Servicios de Análisis Clínicos del HGU Gregorio Marañón, según los protocolos establecidos.

11. ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Para todas las variables categóricas o cualitativas se realizó recuento y se calculó el porcentaje de ocurrencia. Para las variables cuantitativas se calculó la media, desviación típica y rango (mínimo-máximo).

Para calcular la relación entre GIM medio izquierdo y derecho de los grupos de edad y tratamiento se realizaron diagramas de dispersión y se elaboraron curvas de regresión lineal. Se desestimó un modelo de regresión curvilíneo por ser menos adecuado para la muestra. El estudio de la relación entre el GIM en pacientes con TB y sin TB se hizo mediante la prueba de U Mann Whittney.

En el análisis de la relación de los diferentes parámetros en los pacientes con y sin TB se utilizó la prueba de la t de Student para variables independientes si se cumplían las condiciones para hacer un análisis paramétrico y la prueba de U Mann Whitney si no se cumplían.

Para la relación entre los diferentes parámetros y la evolución de la enfermedad se utilizó la t de Student para variables independientes (para análisis no paramétrico) y la U de Mann Whitney (para análisis no paramétrico), para variables de más de dos categorías la prueba ANOVA (para variables paramétricas) y el test de Kruskal-Wallis (para el equivalente no paramétrico). Se estudió la relación del tiempo de evolución con las variables cuantitativas por medio del coeficiente de correlación de Pearson.

Todos los análisis se realizaron con el paquete estadístico IBM SPSS (SPSS IBM, Armonk, NY, EEUU).

RESULTADOS:

1. VARIABLES DEMOGRÁFICAS Y EPIDEMIOLÓGICAS:

En total se reclutaron 119 pacientes de raza caucásica y origen español (excepto 2 pacientes originarios de Rumanía). De ellos, 86 eran hombres (72,3%) y 33 mujeres (27,7%). La edad media fue de 49,3 años +/- 12,84 y el rango de edad fue de 24 a 78 años.

Tabla 6: características demográficas y epidemiológicas de los pacientes del estudio.

	TB=SI			TB=NO			TOTAL		
	N	%		N	%		N	%	
Hombre:	64	77,11		22	61,11		86	72,3	
Mujer:	19	22,89		14	38,39		33	27,7	
	Media	D. est	Rango	Media	D. est	Rango	Media	D.est	Rango
Edad (años)	48,41	12,97	24-77	51,27	12,47	31-78	49,3	12,84	24-78

2. CARACTERÍSTICAS DE LA ESPONDILOARTROPATÍA:

Los pacientes estaban diagnosticados de EA en 99 casos (82,2%), de EspA (según criterios ASAS) en 8 casos (6,7%) y de EspA axial sin alteraciones radiológicas (según criterios ASAS) en 12 casos (10,1%).

El 63,86 % de los pacientes tenían el HLAB27 positivo. No había datos sobre el HLA en el 21,6% los pacientes con TB y en el 13,85 de pacientes sin TB.

El tiempo medio de evolución fue 21,96 años +/-11,79 con un rango de 1 a 53.

Tabla 7: características de la EspA en los pacientes del estudio.

	TB=SI			TB=NO			TOTAL		
	N	%		N	%		N	%	
Diagnóstico: EspA	72	86,74		27	75		99	83,19	
Espondiloartropatía axial afect. radiológica	6	7,23		2	5,55		8	6,72	
EspA axial afect no radiológico	5	6,02		7	19,44		12	10,08	
HLA B27 positivo* (de los pacientes realizados)	49	75,38		27	87,09		76	79,1	
	Media	D. est.	Rango	Media	D. est.	Rango	Media	D. est.	Rango
Tiempo medio de evolución:	20,96	12,02	1-53	24,43	10,99	1-50	21,96	11,79	1-53

* El 21,6% de pacientes con TB y el 13,8% de pacientes sin TB sin resultado de HLA B27.

3. PARÁMETROS DE ACTIVIDAD E INFLAMACIÓN EN LA ESPONDILOARTROPATÍA:

El BASFI medio para los pacientes con TB fue 3,33 (0-9,2) y para los pacientes sin TB fue de 2,9 (0-9,4). El porcentaje de pacientes con BASFI ≥ 4 fue de 39,8% y 28,6% respectivamente.

El BASDAI medio en los pacientes con IFX fue de 3,0 (0-8,5) y en los pacientes sin TB fue 3,86 (0-9,3). El BASDAI ≥ 4 fue 31,3% en los tratados con TB y el 41,7% en los tratados sin TB.

Respecto a RFA, la PCR media fue 0,64 mg/dL (0,04-5,63) en TB frente a 0,69 (0,02-4,42) en no TB, y la VSG media fue de 12,99 mm/h (2-72) y 13,97 (2-49) respectivamente. El 19,5% de pacientes en TB tenía elevación de PCR >0,8 mg/dL respecto al 28,6% de no TB. El 28,9% de pacientes en TB y el 27,8% de pacientes no en TB tenían la VSG mayor de 14mm/h.

El grado de sacroileítis en TB y no TB figura en la tabla 8.

Tabla 8: parámetros de inflamación y actividad de la EspA en los pacientes.

	TB=SI				TB=NO				TOTAL			
	N	Media	D.est	Rango	N	Media	D.est	Rango	N	Media	D est	Rango
BASFI media	83	3,33	2,37	0-9,2	35	2,9	2,9	0-9,4	118	3,2	2,54	0-9,4
	N		%		N		%		N		%	
BASFI >=4	33		39,8		10		28,6		43		36,1	
	N	Media	D.est	Rango	N	Media	D.est	Rango	N	Media	D.est	Rango
BASDAI media	83	3,0	2,22	0-8,5	36	3,86	2,78	0-9,3	119	3,3	2,42	0282-9,3
	N		%		N		%		N		%	
BASDAI >=4	26		31,3		15		41,7		41		34,45	

Tabla 8 continuación: parámetros de inflamación y actividad de la EspA en los pacientes

	N	Media	D.est	Rango	N	Media	D.est	Rango	N	Media	D.est	Rango
PCR media (mg/dL)	82	0,64	0,92	0,04-5,63	35	0,69	0,8	0,02-4,42	117	0,66	0,89	0,02-5,63
	N		%		N		%		N		%	
PCR>0,8 mg/dL	16		19,5		10		28,6		26		21,85	
	N <th>Media</th> <th>D.est</th> <th>Rango</th> <th>N</th> <th>Media</th> <th>D.est</th> <th>Rango</th> <th>N</th> <th>Media</th> <th>D.est</th> <th>Rango</th>	Media	D.est	Rango	N	Media	D.est	Rango	N	Media	D.est	Rango
VSG media (mm/h)	83	12,99	13,63	2-72	36	13,97	13,54	2-49	119	13,28	13,56	2-72
	N		%		N		%		N		%	
VSG elevada (>14mm/h)	24		28,9		10		27,8		34		28,57	
	N		%		N		%		N		%	
sacroileítis:												
-No.	5		6,4		7		19,4		12		10,1	
-Gr I/IIunil	13		16,7		4		11,1		17		14,28	
-GrIIbil/III	33		42,3		18		50,0		51		42,86	
-IV	27		34,6		7		19,4		34		28,57	
-Total	78		93,97		36		100		114		95,81	

4. TRATAMIENTOS PARA LA ESPONDILOARTROPATÍA:

Del total de los 119 pacientes, 83 (69,74%) estaban en tratamiento con IFX en el momento del estudio, y 36 (30,25%) pacientes no estaban recibiendo tratamiento biológico.

El consumo medio de AINE medido mediante la fórmula de ASAS-AINE fue en los pacientes tratados con IFX de 14,17 (rango 0-100) y en los pacientes sin tratamiento biológico 25,27 (rango 0-100).

El tratamiento con glucocorticoides se observó en 17(14,28%) casos (8 con dosis de prednisona equivalente ≤ 5 mg/día, 0 con dosis entre 5 y 10 mg/24 h; 9 con dosis entre 10 y 20 mg/24 h; y 9 con dosis indeterminada).

Catorce pacientes utilizaban en el momento del estudio algún tipo de FAME sintético (11,76%) frente a 114 (87,39%) pacientes que no lo estaban recibiendo; en 1 paciente no había datos. Los tratamientos utilizados eran metotrexato en 14 pacientes (11,76%), sulfasalazina en 12 (10,08%) y leflunomida en 7 (5,88%). El grupo con TB el consumo medio de AINE fue 14,17% mientras que en el grupo sin TB fue 25,27%.

El tiempo medio de tratamiento con IFX fue 5,52 años con un rango de 0 a 11.

Los resultados se muestran en la tabla 9:

Tabla 9: tratamientos recibidos por los pacientes en el momento del estudio.

	TB=SI			TB=NO			TOTAL		
	N	%		N	%		N	%	
Biológico actual	83	100		0	0		83	69,74	
PRD <=5 mg/24 h	6	7,22		2	5,55		8	6,72	
PRD 5-10 mg/24 h	0	0		0	0		0	0	
PRD 10-20 mg/24 h	9	10,84		0	0		9	7,56	
Glucocorticoides total	15	18,07		2	5,55		17	14,28	
Metotrexato	12	14,45		2	5,55		14	11,76	
Leflunomida	7	8,43		0	0		7	5,88	
Salazopirina	7	8,43		5	13,88		12	10,08	
Total FAME sintético	26	31,32		7	19,44		33	27,73	
	Media (años)	D. est	Rango	Media	D. est	Rango	Media	D est	Rango
AINE (ASAS AINE)*	14,17	28,14	0-100	25,27	30,02	0-100	17,41	28,99	0-100
Tiempo medio de tto con IFX	5,52	3,04	0-11						

*Faltan datos grupo IFX: 12.04%. Grupo sin TB: 16%

5. FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR Y TRATAMIENTO:

El 5% de los pacientes con TB presentaba DM, mientras que el 11,1% de los que no la recibían eran diabéticos. Glucemia alterada en ayunas se observó en el 2,4% y 5,5% respectivamente. El 2,4% de los pacientes con TB recibía tratamiento hipoglucemiante frente al 11,1% de los pacientes sin TB.

Respecto al perfil lipídico, el 57,0% de los tratados con TB y el 52,8% de los no tratados con TB tenían hipercolesterolemia, el 22,8 % de los de TB frente al 27,8% sin ella tenía hipertrigliceridemia. El 20,75 de tratados con IFX y el 11,1% del grupo sin dicho tratamiento recibían algún tratamiento hipolipemiante.

El 30,12% de pacientes con TB era hipertenso y recibía tratamiento antihipertensivo, mientras que el 30,55% de pacientes sin TB tenía HTA y el 27,77% recibía tratamiento.

El tabaquismo se distribuía de la siguiente manera. La relación fumador/a-exfumador/a-no fumador/a fue 21,7%-33,7%-44,6% en el grupo con TB y 27,8%-33,3%-38,4% en el grupo sin TB.

El 17,3% de pacientes con IFX y el 25,0% de los que no lo recibía tenía hiperuricemia. La insuficiencia renal se presentaba en el 2,4% de pacientes con IFX y el 5,6% de pacientes sin dicho tratamiento.

El 2,4% y 0% de pacientes con TB recibía tratamiento antiagregante y anticoagulante respectivamente frente al 2,8% y 5,6% de los pacientes sin TB.

Tabla 10: Distribución de factores de riesgo cardiovascular y tratamiento de los mismos en la muestra.

	TB=SI		TB=NO		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%
DM:	4	5,0	4	11,1	8	6,72
Glucemia alterada en ayunas:	2	2,4	2	5,5	4	3,36
Tratamiento hipoglucemiante:	2	2,4	4	11,1	6	5,04
Hipercolesterolemia	45	57,0	19	52,8	64	53,78
Hipertrigliceridemia	18	22,8	10	27,8	28	23,53
Tratamiento hipolipemiante:	17	20,7	4	11,1	21	17,64
HTA:	25	30,12	11	30,55	36	30,25
Tratamiento hipotensor	25	30,12	10	27,77	35	29,41
Tabaquismo:						
-Fumador/a:	18	21,7	10	27,8	28	23,53
-Exfumador/a:	28	33,7	12	33,3	40	33,61
-No fumador/a	37	44,6	14	38,4	51	42,86
Hiperuricemia:	14	17,3	9	25,0	23	19,32
Tratamiento antiagregante:	2	2,4	1	2,8	3	2,52
Tratamiento anticoagulante:	0	0	2	5,6	2	1,68
Insuficiencia renal:	2	2,4	2	5,6	4	3,36

6. ANTECEDENTES PERSONALES Y FAMILIARES DE EVENTOS CARDIOVASCULARES:

Ningún paciente en ninguno de los dos grupos tenía antecedentes personales de cardiopatía isquémica, mientras que el 13,5% de los pacientes con TB y el 11,4% tenían antecedentes precoces de cardiopatía.

El 2,4% de pacientes con TB tenían antecedentes personales de ACV frente al 2,8% de los pacientes sin TB. Un paciente (1,4%) del grupo de IFX y 3 pacientes (8,3%) tenían antecedentes familiares de ACV.

Debido a la escasa prevalencia de los dos eventos cardiovasculares mencionados no fue posible realizar un análisis estadístico en la muestra del presente estudio.

Tabla 11: antecedentes de eventos cardiovasculares en la muestra.

	TB=SI		TB=NO		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%
Antecedentes personales IAM	0	0	0	0	0	0
Antecedentes familiares de IAM	10	13,5	4	11,4	14	11,76
Antecedentes personales ACV	2	2,4	1	2,8	3	2,52
Antecedentes familiares ACV	1	1,4	3	8,3	4	3,36

7. PARÁMETROS ANALÍTICOS:

Los valores de glucemia media para los pacientes con TB fueron de 93,7 (73-155) mientras que para el grupo sin biológico fueron 90,7 (45-121). El 3,7% de los pacientes con TB y el 8,8% sin TB presentaban glucemia alterada en ayunas y el 2,4% de los pacientes con TB glucemias mayores o iguales a 126 mg/DL. Ningún paciente del grupo sin TB presentó glucemias mayores a 126 mg/Dl. El 100% de los pacientes diabéticos o con glucemia alterada en ayunas presentaba la hemoglobina glicosilada elevada, frente al 67% de los pacientes sin TB

El CT medio en pacientes con TB fue de 193,1 (126-264), con un 41% con cifras mayores de 200mg/dl. El HDL medio fue 55,2 (26-90) con 13,3% con cifras menores a 40 mg/Dl. El LDL medio fue 117,4 (73-181) con un 26,4% con LDL mayor de 130 mg/Dl. En pacientes sin TB el CT medio fue 192,6 (118-264) con un 36,1% de pacientes con CT elevado, el HDL medio fue 54,4 (34-145) con un 5,6% bajo y el LDL medio fue 116,8 con un 38,9% de pacientes con el mismo alto.

El IA medio fue para el grupo con TB de 3,65 (2,3-7,4) y para el grupo sin TB de 3,81 (2,2-6,2). El IA estaba elevado en un 6,1 y en un 8,5% de los pacientes con TB y sin TB, respectivamente.

Tabla 12: parámetros analíticos en la muestra.

	TB=SÍ				TB=NO				TOTAL			
	N	Media	D.est	Rango	N	Media	D.est	Rango	N	Media	D.est	Rango
Glucemia media (mg/dL):	82	93,7	13,9	73-155	34	90,7	15,7	45-121	116	92,82	14,42	45-155
	N		%	N		%	N		%			
Glucemia:												
<=110 mg/dL	77		93,9		31		91,2		108		93,1	
111-125 mg/dL	3		3,7		3		8,8		6		5,17	
>=126 mg/dL	2		2,4		0		0		2		1,72	
Hb glicosilada >=6%	6		100		4		67		10		83,3	
	N <th>Media</th> <th>D.est</th> <th>Rango</th> <th>N</th> <th>Media</th> <th>D.est</th> <th>Rango</th> <th>N</th> <th>Media</th> <th>D.est</th> <th>Rango</th>	Media	D.est	Rango	N	Media	D.est	Rango	N	Media	D.est	Rango
Col t (mg/dL)	83	193,1	30,2	126-264	36	192,6	39,3	118-264	119	192,9	33,0	118-264
HDL (mg/dL)	83	55,2	14,6	26-90	36	54,4	19,8	34-145	119	55,1	16,24	26-145
LDL (mg/dL)	83	117,4	25,5	73-181	36	116,8	36,1	56-188	119	117,2	28,94	56-188
	N		%	N		%	N		%			
Col t >200mg/dL	34		41,0		13		36,1		47		39,5	
HDL <40mg/dL	11		13,3		2		5,6		13		10,9	
LDL>130mg/dL	22		26,4		14		38,9		36		30,25	
	N <th>Media</th> <th>D.est</th> <th>Rango</th> <th>N</th> <th>Media</th> <th>D.est</th> <th>Rango</th> <th>N</th> <th>Media</th> <th>D.est</th> <th>Rango</th>	Media	D.est	Rango	N	Media	D.est	Rango	N	Media	D.est	Rango
I.aterogenicidad	81	3,65	0,97	2,3-7,4	36	3,81	0,97	2,2-6,2	117	3,69	0,97	2,2-7,4
	N		%	N		%	N		%			
I.aterog.>5	5		6,1		5		13,9		10		8,5	

8. PARÁMETROS BIOMÉTRICOS:

El IMC medio fue de 26,8 (19,1-35,9) para pacientes con TB y 27,8 (19,4-38,3) para pacientes sin TB.

El 37,9% de pacientes con TB y el 28,1% presentaron IMC normal o bajo. El 36,7% de pacientes con TB y el 43,7% de pacientes sin TB tuvieron un IMC compatible con sobrepeso, y el 25,1% de pacientes con TB y 28,1% de pacientes sin TB presentaron un IMC compatible con obesidad.

Tabla 13: parámetros biométricos en la muestra.

	TB=SÍ				TB=NO				TOTAL			
	N	media	D.est	Rango	N	media	D.est	Rango	N	media	D.est	Rango
IMC medio:	79	26,8	4,0	19,1-35,9	32	27,8	5,1	19,4-38,3	111	27,1	4,34	19,1-38,3
	N		%	N		%	N		%			
IMC <25	30		37,9	9		28,1	39		35,1			
IMC 25-29,9	29		36,7	14		43,7	43		38,7			
IMC >=30	20		25,1	9		28,1	29		26,1			

9. PARÁMETROS ECOGRÁFICOS:

El GIM medio derecho fue de 556,6 micras en pacientes con TB frente a 557,0 micras en pacientes sin TB. El GIM medio izquierdo fue de 617,8 micras en pacientes con TB frente a 581,9 micras en pacientes sin TB.

La presencia de placas de ateroma se observó en 5 pacientes (6,1%) con TB frente a 4 pacientes (12,12%) sin TB. En total, 9 pacientes en total presentaron placas de ateroma (7,56%).

Tabla 14: GIM medio CC derecha y CC izquierda global. Presencia de placas de ateroma en la muestra.

	TB=SÍ				TB=NO				TOTAL	
	N	media	D est	Rango	N	media	D est	Rango		
GIM medio dcho	75	556,6	103,5	339,5-793,0	29	557,0	81,8	418,0-751,0		
GIM medio izdo	76	617,8	129,9	287,5-900,0	28	581,9	121,2	345,5-916,0		
GIM total medio	79	586,3	100,6	367,0-807,0	33	583,8	103,7	382,0-916,0		
	N		%		N		%		N	%
Placas de ateroma.	5		6,1		4		12,12		9	7,56

10. ESTUDIO DE RELACIÓN DEL GIM CON LA EDAD EN GRUPO TRATADO CON TB Y GRUPO NO TRATADO CON TB: REGRESIÓN LINEAL:

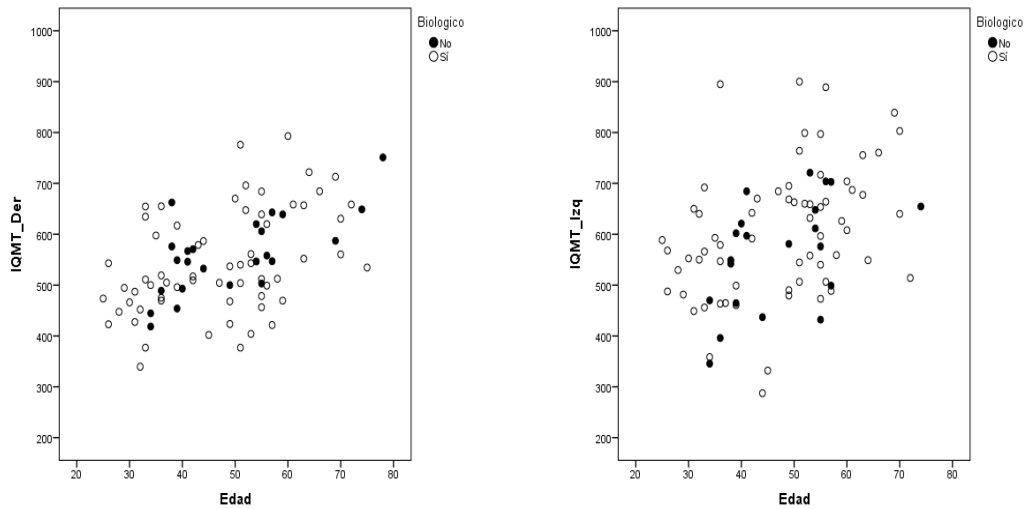
Para realizar el GIM se eliminaron los pacientes con eventos cardiovasculares (N=4), DM (N=8), glucemia elevada en ayunas (N=5), insuficiencia renal (N=4).

Inicialmente, se decidió calcular separadamente el GIM medio de la arteria carótida común derecha e izquierda por separado y la media de ambos lados. Sin embargo, la diferencia entre el GIM de la media de ambos lados de los estudios de referencia era casi 100 micras mayor respecto a los valores de referencia de los estudios que analizaban el GIM izquierdo y derecho de manera separada. Por este motivo y al ser el GIM medio de las arterias carótida común izquierda y derecha diferente en nuestra muestra, se representaron y analizaron solamente los datos de GIM medio por cada lado, prescindiendo de la segunda variable.

En el primer análisis comparando GIM de los pacientes con y sin TB, al realizar los diagramas de dispersión y las rectas de regresión lineal no evidenció diferencias entre ambos tratamientos ni que el GIM aumentara con la edad. Como la relación entre GIM y edad está plenamente demostrada, la conclusión que se llegó es que esto podía ser debido al pequeño tamaño de la muestra y/o presencia de valores aberrantes (out layers). Para minimizar el impacto del pequeño tamaño de la muestra se decidió agrupar los grupos de referencia iniciales por quinquenios en tres grupos: menos de 45 años, 45-64 años y 65-84 años.

Posteriormente se revisaron todas las mediciones de GIM individuales en toda la muestra para buscar valores aberrantes, definidos como valores en la muestra que se encuentran por encima del centil 95 o 97 para la referencia poblacional. Tras la revisión se eligieron 13 mediciones que cumplían con esta definición y se eliminaron del análisis posterior. Una vez realizados estos ajustes, los diagramas de dispersión y las ecuaciones de regresión lineal evidenciaban una relación lineal entre la edad y el incremento de GIM.

En los gráficos siguientes se presenta el diagrama de dispersión del IQMT frente a la edad, utilizando diferentes marcas para los pacientes que están utilizando o no TB.



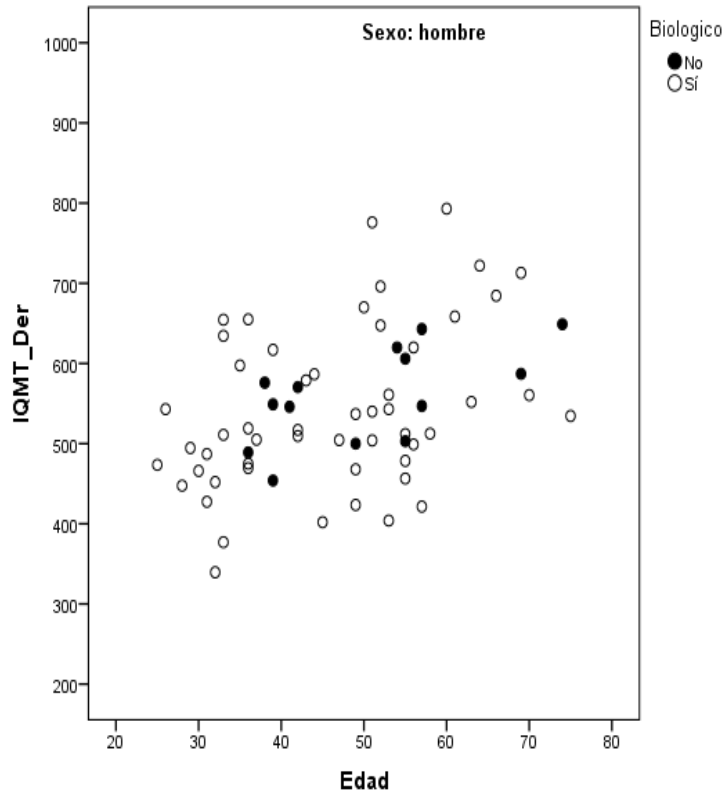
Según los gráficos previos, cuando se representa el conjunto de todos los datos no se encuentran diferencias entre los pacientes con TB=no y con TB=sí, pero en ambos casos hay una relación directa entre la edad y el aumento de GIM.

Las ecuaciones de regresión son todas significativamente mayores que 0.

- $GIM_der (TB=No) = 353,184 + 4,206 \cdot (edad); r^2 = 0,465$
- $GIM_der (TB=Sí) = 384,294 + 3,385 \cdot (edad); r^2 = 0,189$
- $GIM_izq (TB=No) = 319,723 + 5,187 \cdot (edad); r^2 = 0,247$
- $GIM_izq (TB=Sí) = 418,714 + 3,934 \cdot (edad); r^2 = 0,144$

A continuación, se exponen los resultados en hombres y mujeres:

10.1. GIM medio derecho en varones recibiendo o no TB:



Arriba se representa el diagrama de dispersión del GIM derecho en función de la edad para hombres con o sin TB.

Ecuaciones de regresión:

- $GIM_derecho (hombres, TB=No) = 407,969 + 3,018 \cdot (edad)$
- $GIM_derecho (hombres, TB=Sí) = 399,180 + 1,035 \cdot (edad)$

Tabla 15: Coeficientes de las ecuaciones de regresión lineal para GIM medio derecho frente edad en varones sin TB.

	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados	t	Sig.
TB= No	B	Error típ.	Beta		
Origen	407,969	58,960		6,919	,000
Edad	3,018	1,142	,607	2,643	,021

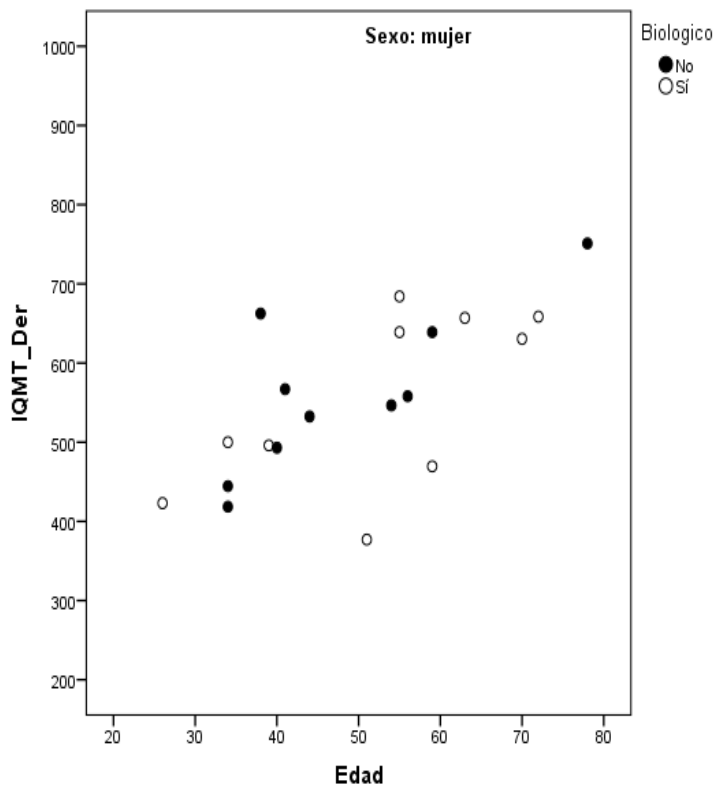
GIM= Der; Sexo=hombre; TB= Sí; $R^2 = ,149$

Tabla 16: Coeficientes de las ecuaciones de regresión lineal para GIM medio derecho frente edad en varones con TB.

	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados		t	Sig.
	B	Error típ.	Beta			
origen	399,180	49,533			8,059	,000
Edad	3,096	1,035	,386		2,990	,004

En ambos grupos se alcanzó la significación estadística.

10.2. GIM medio derecho en mujeres recibiendo o no TB:



Ecuaciones de regresión:

- GIM_derecho (mujer, TB=No) = 295,723 + 5,555 · (edad)
- GIM_derecho (mujer, TB=Sí) = 302,464 + 4,790 · (edad)

Tabla 17: Coeficientes de las ecuaciones de regresión lineal para GIM medio derecho frente edad en mujeres sin TB.

	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados	T	Sig.
TB= No	B	Error típ.	Beta		
Origen	295,723	82,232		3,596	,007
Edad	5,555	1,658	,764	3,350	,010

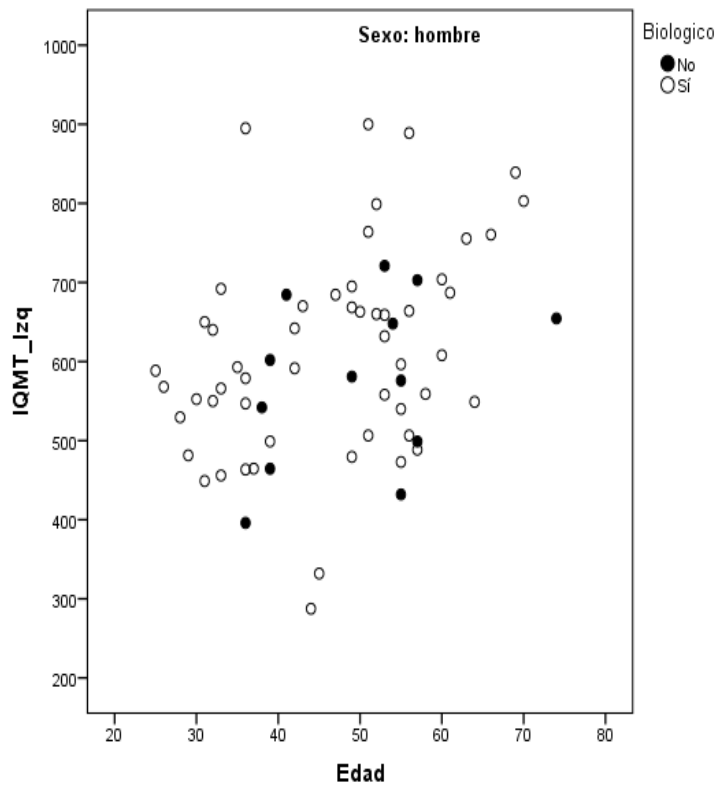
GIM= Der; Sexo= mujer; TB= Sí; R² = ,421

Tabla 18: Coeficientes de las ecuaciones de regresión lineal para GIM derecho medio frente edad en mujeres con TB.

	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados	t	Sig.
TB= Sí	B	Error típ.	Beta		
Origen	302,464	107,970		2,801	,023
Edad	4,790	1,987	,649	2,411	,042

Se alcanzó significación estadística (p=0,01) en el caso de los pacientes con TB=no, y pacientes con TB=sí (p=0,04).

10.3. GIM medio izquierdo en hombres recibiendo o no TB:



Ecuaciones de regresión:

- GIM Izquierdo (hombres, TB=No) = 396,498 + 3,631 · (edad).
- GIM Izquierdo (hombres, TB=Sí) = 424,138 + 4,032 · (edad)
-

Tabla 19: Coeficientes de las ecuaciones de regresión lineal para GIM medio izquierdo frente edad en varones sin TB.

	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados	t	Sig.
TB= No	B	Error típ.	Beta		
Origen	396,498	138,342		2,866	,015
Edad	3,631	2,721	,373	1,334	,209

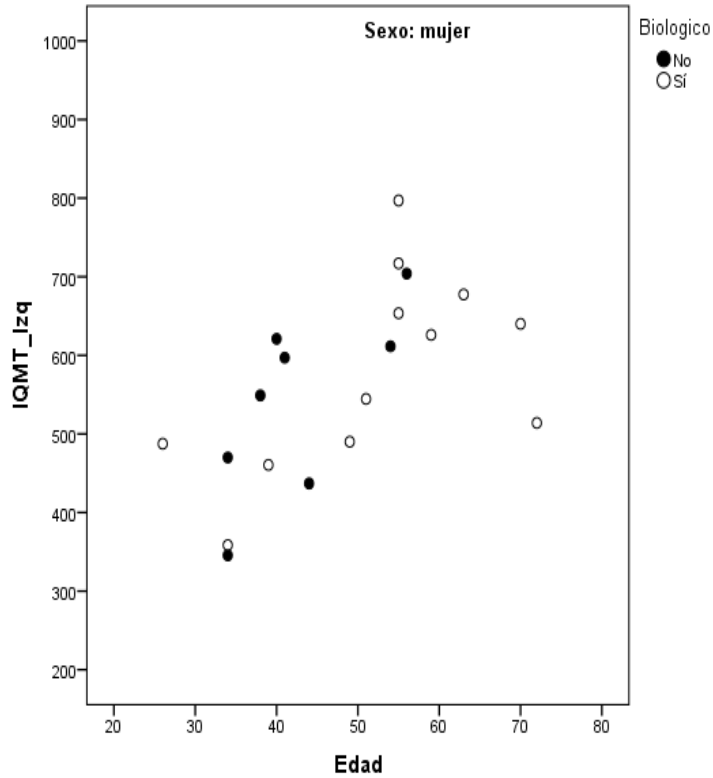
GIM= izquierdo; Sexo=hombre; TB= Sí; $R^2 = ,137$

Tabla 20: Coeficientes de las ecuaciones de regresión lineal para GIM medio izquierdo frente edad en varones con TB.

	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados	t	Sig.
TB= Sí	B	Error típ.	Beta		
origen	424,138	67,715		6,264	,000
Edad	4,032	1,415	,371	2,849	,006

Al elaborar los coeficientes de regresión, no se alcanzó significación estadística ($p=0,209$) en el caso de los pacientes con TB=no, por lo que no se pudo demostrar una relación lineal entre edad e incremento de GIM, cosa que sí se observó en pacientes con TB=sí ($p=0,006$).

10.4. GIM medio izquierdo en mujeres recibiendo o no TB:



Ecuaciones de regresión:

- GIM Izquierdo (mujer, TB=No) = $124,250 + 9,798 \cdot (\text{edad})$. La pendiente de la recta no es significativamente distinta de cero.
- GIM Izquierdo (mujer, TB=Sí) = $314,029 + 5,092 \cdot (\text{edad})$. La pendiente de la recta no es significativamente distinta de cero.

Tabla 21: Coeficientes de las ecuaciones de regresión lineal para GIM medio izquierdo frente edad en mujeres sin TB.

	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados	t	Sig.
TB= No	B	Error típ.	Beta		
Origen	124,250	175,469		,708	,505
Edad	9,798	4,049	,703	2,420	,052

GIM= Izquierdo; Sexo= mujer; TB= Sí; $R^2 = ,316$

Tabla 22: Coeficientes de las ecuaciones de regresión lineal para GIM medio izquierdo frente edad en mujeres con TB.

	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados	t	Sig.
TB= Sí	B	Error típ.	Beta		
Origen	314,029	127,822		2,457	,034
Edad	5,092	2,368	,562	2,150	,057

No se alcanzó significación estadística ($p=0,52$) en el caso de los pacientes con TB=no, por lo que no se pudo demostrar una relación lineal entre edad e incremento de GIM, cosa que sí se observó en pacientes con TB=sí ($p=0,057$).

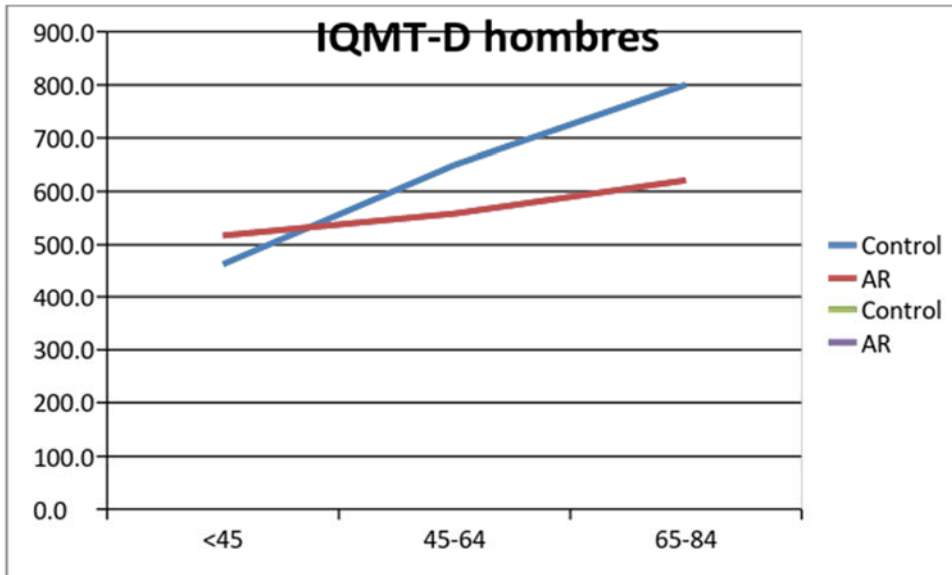
11. COMPARATIVA DEL GIM EN ESPONDILOARTROPATÍAS RESPECTO A POBLACIÓN GENERAL:

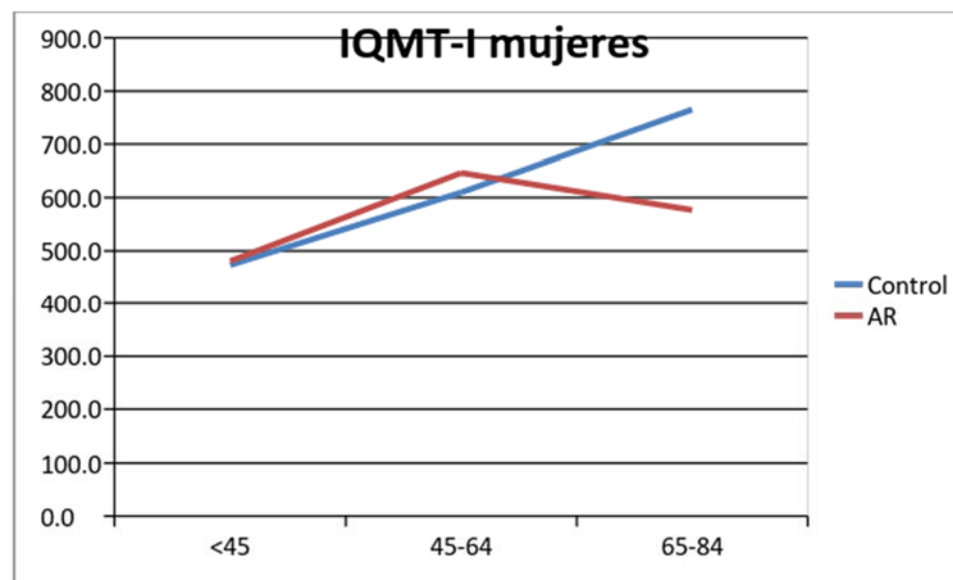
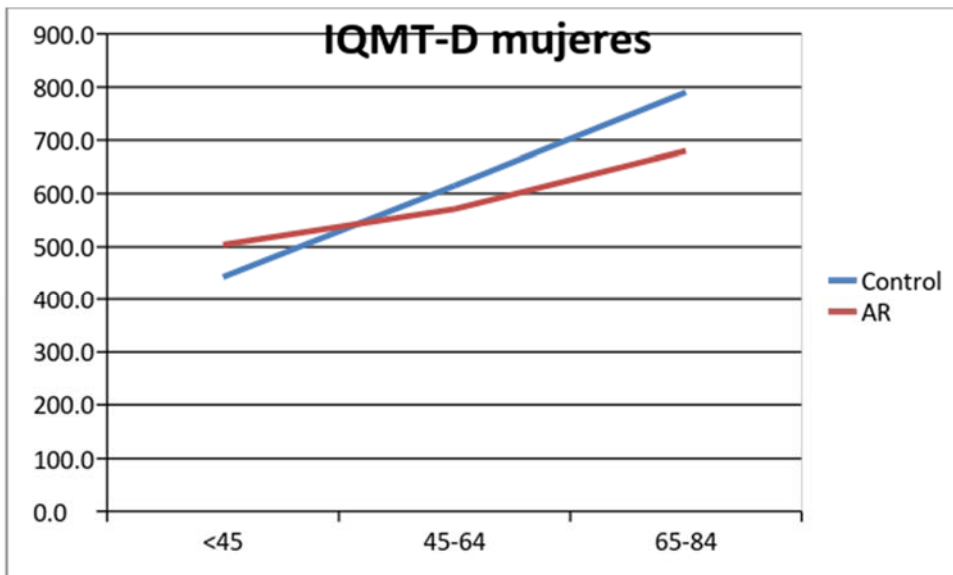
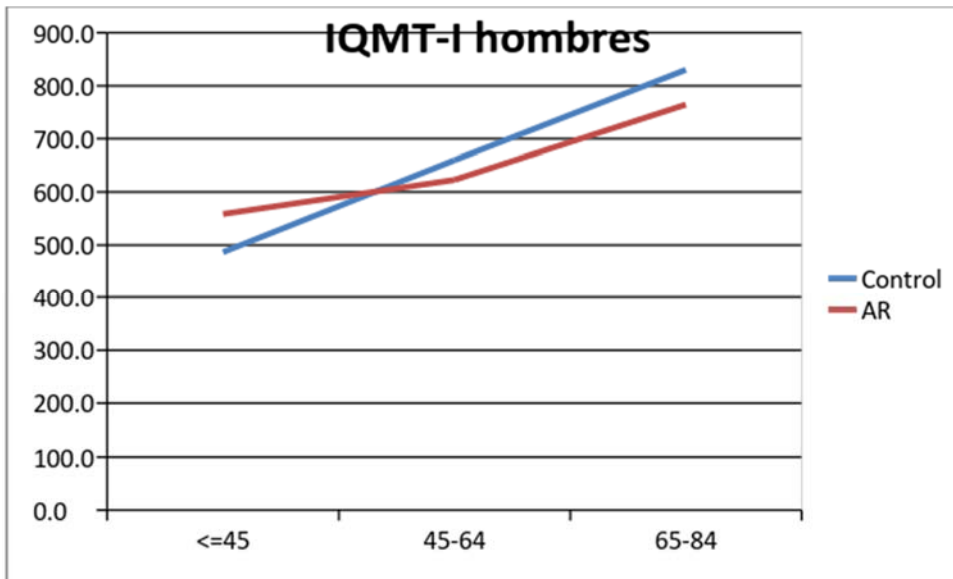
La tabla 23 y los gráficos siguientes muestran los resultados comparativos del GIM medio izquierdo y derecho (p50) de la muestra y los controles poblacionales. En general, se observa que el GIM medio de ambos lados tiende a ser algo mayor en la muestra de nuestro estudio para hombres y mujeres en el rango de edad de <45 años, pero posteriormente se invierte la tendencia, pasando a ser mayor en los grupos de edad de 45-64 y 65-84 años. Esta tendencia es particularmente llamativa en el GIM medio izquierdo de las mujeres.

Tabla 23: comparación de GIM entre controles y población del estudio.

GIM MEDIO DERECHO						
	HOMBRE			MUJER		
	<45	45-64	65-84	<45	45-64	65-84
CONTROL	465,3	650,0	800,0	443,3	615,0	790,0
ESPA	517,4	558,7	621,4	504,1	571,3	680,0
GIM MEDIO IZQUIERDO						
	HOMBRE			MUJER		
	<45	45-64	65-84	<45	45-64	65-84
CONTROL	486,7	660,0	830,0	473,3	610,0	765,0
ESPA	558,7	623	764,3	480,7	646,8	577,0

Figuras 3-6: representación de la distribución de GIM por edad en pacientes divididos por sexo y lado de valoración:





AR: pacientes con espondiloartropatía.

12. COMPARATIVA DE GIM ENTRE PACIENTES CON Y SIN TERAPIA BIOLÓGICA:

Para valorar si existían diferencias en el GIM de los pacientes con TB=sí y TB=no se utilizó la prueba de Mann-Whitney. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas para la media de GIM derecha e izquierda por rango de edad y sexo en los pacientes con TB=sí y TB=no.

Valorado el total, el GIM medio derecho fue mayor en el grupo TB=no respecto TB=sí (560 vs 543,9 t=0.718, P=0.475). El GIM izquierdo en cambio fue menor en el grupo TB=no frente a Tb=sí (563 vs 605,3, T=-1.321, P=0.19)

Tabla 24: comparativa GIM izquierdo y derecho en TB=sí y TB=no.

	TB=NO				TB=SI				t	p
	N	Media	DT	Rango	N	Media	DT	Rango		
GIM Dcho	24	560,5	77,3	418,5-751,0	63	543,9	102,5	339,5-793,0	,718	,475
GIM Izdo	21	563,7	108,4	345,5-721,0	65	605,3	130,2	287,5-900,0	-1,321	,190

Valorando por grupos de edad y sexo se evidencian diferencias. En varones el GIM medio izquierdo y derecho tiende a ser menor en el grupo de TB=no que Tb=sí (salvo el grupo <45 años, donde es algo menor el grupo GIM en el grupo TB=sí 530,8 vs 520,8, p=0.689). En ningún caso se encontró significación estadística. En mujeres, el GIM medio fue diferente: en todos los casos fue menor en TB=sí (salvo el grupo >=65 años, donde no había efectivos en TB=no y no se pudo comparar):

Tabla 25: comparativa GIM por edad y sexo para los diferentes tratamientos.

SEXO	EDAD	BIOLÓGICO	GIM DCHO				P	GIM IZDO				P
			N	Media	DT	Rango		N	Media	DT	Rango	
Hombre	<45	No	6	530,8	48,6	454-576	,689	5	537,8	113,1	396-684,5	,686
		Sí	25	520,8	87,3	339,5-583		24	564	112,9	287,5-895	
	45-64,9	No	10	542,9	74,3	418-643	,563	11	589,6	97,9	432-721	,235
		Sí	30	570,4	112,7	402-793		31	640,6	126,6	332-900	
	>=65	No	2	618	43,8	587-649	,558	3	698,7	199	525,5-916	,439
		Sí	7	645,3	71,4	534,5-713		6	798,1	57,6	712-876	
Mujer	<45	No	6	519,7	88,8	418,5-662,5	,606	6	503,3	105	345,5-621	,439
		Sí	3	473	43,3	423-500		3	435,5	68	358,5-487,5	
	45-64,9	No	3	581,2	50,4	546,5-639	,474	3	667,5	49,2	611,5-704	,499
		Sí	8	548,3	104,8	377-684		10	631	88,8	490-797	
	>=65	No	2	721,0	42,4	691-751	,121	0				
		Sí	2	644,5	19,8	630,5-658,5		2	577	86,1	514-640	

13. COMPARATIVA DE VARIABLES PARAMÉTRICAS ENTRE PACIENTES CON Y SIN TERAPIA BIOLÓGICA.

Para la comparativa de variables paramétricas se empleó la prueba T de Student para muestras independientes. Para las no paramétricas se empleó la U de Man-Whitney. Se compararon los factores de riesgo (DM, hipercolesterolemia, hiperuricemia, IRC, HTA, tabaquismo actual o previo, IMC) tratamientos (antiagregantes, anticoagulantes, antihipertensivos, hipolipemiantes o hipoglicemiantes), antecedentes personales o familiares de IAM o ictus, BASFI, BASDAI elevado, analítica (VSG, PCR, glucemia, colesterolemia, trigliceridemia, IA) y ecográficos (GIM medio izquierdo y derecho y placas de ateroma). No se encontraron diferencias significativas para ninguna de las variables.

Tabla 26: comparativa de los diferentes parámetros de estudio en función de los tratamientos.

F. RIESGO	TB=SÍ		TB=NO		P
	N	%	N	%	
Hiperuricemia	9	25,0	14	17,3	0,328
DM	4	11,8	4	5,0	0,236
Tto antidiabético	4	11,1	2	2,4	0,069
Hipercolesterolemia	19	52,8	45	57,0	0,691
HiperTG	10	27,8	18	22,8	0,641
Tto hipolipemiente	4	11,1	17	20,7	0,297
HTA ^B	11	30,6	25	30,5	1,000
Tto anti-HTA	10	28,6	25	30,9	1,000
Insuficiencia renal	2	5,6	2	2,4	0,595
Tabaco No	14	38,9	37	44,6	0,746
Sí	10	27,8	18	21,7	
Ex-fumador	12	33,3	28	33,7	
Tto anticoagulante	2	5,6	0	0,0	0,091
Tto antiagregante	1	2,8	2	2,4	1,000
Antecedentes personales IAM	0	0,0	0	0,0	-----
Antecedentes familiares IAM	4	11,4	10	13,5	1,000
Antecedentes personales ictus	1	2,8	2	2,4	1,000
Antecedentes familiares ictus	3	8,3	1	1,4	0,112

Tabla 26 continuación: comparativa de los diferentes parámetros de estudio en función de los tratamientos.

BASFI > 4	10	28,6	33	39,8	0,298
BASDAI > 4	15	41,7	26	31,3	0,299
PCR > 0,8	10	28,6	16	19,5	0,333
VSG > 14	10	27,8	24	28,9	1,000
Gluc. basal ≤110	31	91,2	77	93,9	0,691
111-125	3	8,8	3	3,7	
≥126	0	0,0	2	2,4	
CT >200	13	36,1	34	41,0	0,686
HDL colesterol <40	2	5,6	11	13,3	0,339
LDL colesterol >130	14	38,9	22	26,5	0,197
Triglicéridos >150	8	25,0	14	16,9	0,320
Ind. aterogenicidad ≥5	5	13,9	5	6,1	0,171
Grado sacroileitis ^F No Gr I/II	7	19,4	5	6,4	0,082
unilat Gr II	4	11,1	13	16,7	
bilat/III Gr IV	18	50,0	33	43,3	
	7	19,4	27	34,6	
Placa ateroma	29	87,9	74	97,3	0,445

Tabla 27: comparativa de los diferentes parámetros de estudio en función de los tratamientos.

Variable	TB=NO				TB=SI				T	P
	N	Media	DE	Rango	N	Media	DE	Rango		
Edad	36	51,3	12,5	31-78	83	48,4	13,0	24-77	1,121	,265
T_evolución	32	24,44	10,995	1-50	79	20,96	12,028	1-53	889,5*	,189
HLA_B27	31	1,87	0,341	1-2	65	1,75	0,434	1-2	1,412	,161
BASFI	35	2,90	2,90	0,0-9,4	83	3,33	2,37	0,0-9,2	1250,0*	233
BASDAI	36	3,86	2,78	0,00-9,30	83	3,06	2,23	0,00-8,50	1,538	,130
PCR	35	0,69	0,81	0,02-4,42	82	0,64	0,92	0,04-5,63	1304,5*	,437
VSG	36	14,0	13,5	2-49	83	13,0	13,6	2-72	1443,5*	,769
Glucemia	34	90,7	15,7	45-121	82	93,7	13,9	73-155	-1,006	,317
Chol_total	36	192,6	39,3	118-264	83	193,1	30,2	126-264	-,082	,935
HDLc	36	54,8	19,8	34-145	83	55,2	14,6	26-90	1279,0*	,213
LDLc	36	116,8	36,1	56-188	83	117,4	25,5	73-181	-,101	,908
Índ_aterogen	36	3,81	0,97	2,2-6,2	81	3,65	0,97	2,3-7,4	,793	,920
TG	36	119,6	52,3	45-273	83	103,9	49,6	36-292	1,557	,122
IMC	32	27,8	5,1	19,43-38,39	79	26,8	4,0	19,07-35,93	1,133	,260
GIM_Dmed	29	557,0	81,8	418,0-751,0	75	556,6	103,5	339,5-793,0	,018	,986
GIM_lmed	28	581,9	121,2	345,5-916,0	76	617,8	129,9	287,5-900,0	-1,274	,205

* U de Mann-Whitney.

14. COMPARATIVA DE DIFERENTES PARÁMETROS EN FUNCIÓN DEL TIEMPO DE EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD.

Se utilizaron la prueba t de Student para muestras independientes (variables paramétricas), la u de Mann-Whittney (para muestras no paramétricas).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas, salvo en el caso de:

- Los pacientes con tratamiento hipolipemiente presentaba un tiempo medio de evolución mayor que los pacientes sin tratamiento hipolipemiente (27,2 vs. 20,6 años; $t=-2,329$; $p=0.022$).
- Los pacientes con tratamiento antiagregante presentaban un tiempo medio de evolución mayor que los pacientes sin tratamiento antiagregante (38,7 vs 21,4 años; $t=33,0$; $p=0,012$).
- Los pacientes con BASFI > 4 presentaban un tiempo de evolución medio mayor que los pacientes con BASFI <4 (25,7 vs. 20,0 años; $t=-2,445$; $p=0,016$).
- Los pacientes con VSG >14 mm/h presentaban un tiempo de evolución medio mayor que los pacientes con VSG <14 mm/h (25,5 vs 20,5 años; $t=-2,057$; $p=0,042$).
- Los pacientes con placas de ateroma presentaban un tiempo medio de evolución mayor que los pacientes sin placas de ateroma (33,7 vs 20,9 años; $t= 0,187$; $p=0,001$).

Tabla 28: comparativa de diferentes parámetros en función de tiempo de evolución.

FACTOR DE RIESGO	NO			SI			T	P
	N	Media	D. est	N	Media	D.est		
Hiperuricemia	87	21,1	11,8	23	25,0	11,9	-1,404	,163
DM	100	20,9	11,3	6	28,2	10,7	-1,533	,128
Tto ATB	105	21,5	11,8	5	30,8	9,5	-1,740	,085
Hipercolesterolemia	47	19,8	11,7	60	22,9	11,6	-1,332	,186
HiperTG	82	21,4	12,0	25	21,7	10,6	-,119	,906
Tto hipolipemiente	89	20,6	11,6	21	27,2	11,6	-2,329	,022
HTA	77	20,7	11,7	33	24,7	11,9	-1,624	,107
Tto anti-HTA	77	20,7	11,5	33	24,6	12,2	-1,606	,111
Insuficiencia renal	106	22,0	12,0	4	21,3	8,3	,130	,897
Tto anticoagulante	108	21,8	11,8	2	29,5	10,6	-----	-----
Tto antiagregante	107	21,4	11,6	3	38,7	5,8	33,0*	,012
Antecedentes personales IAM	111	22,0	11,8	0			-----	-----
Antecedentes familiares IAM	89	22,1	12,0	12	20,9	9,1	,334	,739
Antecedentes personales ictus	108	21,9	11,8	3	25,7	15,5	129,0*	,574
Antecedentes familiares ictus	94	22,1	11,5	4	13,3	12,0	1,510	,134
BASFI > 4	71	20,0	11,0	39	25,7	12,6	-2,445	,016
BASDAI > 4	74	21,6	11,5	37	22,8	12,4	-,499	,619
PCR > 0,8	84	21,8	12,2	25	22,5	11,0	-,242	,809
VSG > 14	79	20,5	10,6	32	25,5	13,9	-2,057	,042
CT >200	67	21,6	12,1	44	22,5	11,5	-,386	,700
HDL colesterol <40	99	22,4	11,7	12	18,0	12,3	1,235	,219
LDL colesterol >130	78	22,2	12,4	33	21,4	10,4	,347	,729
TG >150	90	22,1	12,1	21	21,5	10,5	,210	,834
Ind. aterogenicidad ≥5	100	22,2	11,9	10	20,2	11,2	,519	,605
Placa ateroma	96	20,9	11,2	9	33,7	7,1	,187	,001

* U de Mann-Whitney

Para variables de más de dos categorías la prueba ANOVA (para variables paramétricas) y el test de Kruskal-Wallis (para el equivalente no paramétrico). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas, salvo que los pacientes con sacroileítis grado IV presentaron mayor tiempo de evolución que los grados menores (F=11,507; p<0,001). Los resultados se muestran en las tablas siguientes:

Tabla 29: comparativa de diferentes parámetros en función de tiempo de evolución en variables de más de dos categorías.

FACTOR DE RIESGO	AÑOS EVOLUCIÓN			ANOVA	
	N	Med	D.est	F	P
Tabaco No	46	20,5	12,7	1,928	,150
Sí	26	20,2	10,2		
Ex-fumador	39	24,9	11,4		
Glucemia basal ≤110	100	20,9	11,2	3,140*	,208
111-125	6	31,5	15,6		
≥126	2	28,5	19,1		
Grado sacroileítis No	11	20,3	7,5	11,507	<,001
Gr I/II unilat	16	15,8	9,1		
Gr II bilat/III	47	19,0	11,5		
Gr IV	33	30,8†‡	9,5		

* Kruskal-Wallis

Pruebas post-hoc: significación estadística a nivel 0,05 con: † Gr NO, ‡ Gr I/II, ‡ Gr II/III

Se ha estudiado la relación del tiempo de evolución con las variables cuantitativas por medio del coeficiente de correlación de Pearson. Se hallaron diferencias estadísticamente significativas en el caso de:

- Edad (r=0,620; p<0,001).
- BASFI (r=0,308; p<0,001).
- Glucemia (r=0,218; p=0,023).
- IMC (r=0,280; p=0,004).
- GIM medio derecho (r=0,504; p<0,001).
- GIM medio izquierdo (r=0,432; p<0,001).

Tabla 30: Relación del tiempo de evolución para variables cuantitativas.

	Años_evolución		
	n	R	P
Edad	111	,620	<,001
HLA_B27	90	,094	,377
BASFI	110	,308	,001
BASDAI	111	,150	,116
PCR	109	-,015	,877
VSG	111	,077	,424
Glucemia	108	,218	,023
Chol_total	111	,063	,514
HDLc	111	,066	,489
LDLc	111	-,009	,929
Índ_aterogen	110	-,050	,605
TG	111	-,020	,834
IMC	104	,280	,004
GIM_D	100	,504	<,001
GIM_I	100	,432	<,001
GIM_medio	108	,516	<,001

Correlaciones			
	Edad		
	Correlación de Pearson	Sig. (bilateral)	N
GIM_Dmed	,504	,000	100
GIM_Imed	,432	,000	100
GIM_medio	,465	,000	108

DISCUSIÓN:

Para la realización de este estudio se reclutaron un total 83 pacientes en tratamiento con IFX y 36 pacientes sin tratamiento biológico. El objetivo inicial era reclutar un número igual o similar a los pacientes con TB. El HGU Gregorio Marañón un centro de tercer nivel la disponibilidad de pacientes sin tratamiento biológico es menor que otros centros, ya que dichos pacientes tienen un seguimiento menos estrecho o directamente son llevados por unidades de atención primaria.

La decisión de utilizar pacientes en TB solamente con IFX se debió a dos factores: IFX es uno de los tratamientos biológicos más usados en EspAs y que al ser un tratamiento que se administra en Hospital de Día la disponibilidad de los pacientes era mayor. No se incluyeron otros biológicos para no aumentar la heterogeneidad de la muestra.

Al elegir pacientes con TB se podía tratar de EspAs más severas, con mayor inflamación por tanto con un mayor riesgo cardiovascular que aquellas sin TB. Esto podría dar lugar a un sesgo de selección. De todos modos, los parámetros de actividad e inflamación en ambos grupos no fueron muy diferentes.

La premisa fundamental del estudio fue la siguiente: si se conseguía demostrar que los FRCV en ambos grupos y las características de la enfermedad no diferían mucho, las posibles diferencias estarían en relación con el diferente tipo de tratamiento.

Por tanto, en el planteamiento del estudio era de gran importancia definir el máximo número de FRCV y características de la EspA para cada paciente.

Así, se realizó una búsqueda sistemática de FRCV clásicos para incluirlos en el estudio y se intentó definirlos de forma precisa. Se decidió valorar y analizar cada FRCV individualmente en vez de usar escalas de estratificación del riesgo, como por ejemplo el Framingham risk score o el European Cardiovascular Disease Risk Score (SCORE), ya que a nuestro juicio trabajan con un número limitado de variables. *El Framingham risk Score* predice el riesgo de cardiopatía isquémica (y desde la actualización de 2008,

también enfermedad cerebrovascular) a 10 años. Este cálculo lo realiza en función de las siguientes variables: edad, sexo, CT, HDL, tabaquismo, presión arterial sistólica y tratamiento antihipertensivo. El sistema SCORE europeo toma en consideración el tabaquismo, edad, sexo, creatinina, CT, tensión arterial sistólica, peso, DM, hipertrofia ventricular derecha, antecedentes de cardiopatía isquémica o ictus. Estas escalas nos permiten una valoración general del RCV, pero no son lo suficientemente exhaustivas para el diseño de nuestro estudio al no incluir variables importantes como niveles de TG, peso ó DM (en el caso de Framingham) o TG (SCORE). Tampoco se contemplan nuevos factores de riesgo como son la hiperuricemia. Hubo, en cualquier caso, FRCV que no se incluyeron: el sedentarismo y la ingesta calórica (por la dificultad para su cuantificación) y el perímetro abdominal.

Del mismo modo, se seleccionaron una serie de parámetros (tiempo de evolución, tratamiento con AINE, glucocorticoides, BASFI, BASDAI, VSG, PCR...) que nos permitieran saber de forma detallada el estado de evolución e inflamación en los pacientes.

La definición de los eventos cardiovasculares también era importante. Decidimos valorar los problemas cerebrovasculares y la cardiopatía. No se valoraron los antecedentes de vasculopatía periférica porque habitualmente es una enfermedad que tiende a registrarse menos en las historias clínicas y los pacientes con frecuencia no saben que la padecen o la confunden con otras enfermedades (enfermedad venosa, etc...), por lo que se descartó para el estudio.

Debido a que la tasa de eventos cardiovasculares fue muy baja en nuestra muestra que no fue posible analizar estos datos. Es posible que este fenómeno sea fruto del azar debido al tamaño de la muestra del estudio, o es posible que la incidencia de los eventos cardiovasculares disminuya con el tratamiento biológico.

La realización de ecografía carotídea aporta una técnica importante al permitirnos valorar el GIM. La realización de la ecografía fue realizada por mí mismo tras un período de aprendizaje bajo la supervisión del equipo de ecografía de reumatología del HGU Gregorio Marañón realizándose asimismo medidas paralelas en 20 de los pacientes del estudio aporta validez interobservador a las mediciones. El principal

problema que se presentó al realizar la ecografía fue que en aquellos pacientes con EA muy avanzada con anquilosis en la columna cervical, fue difícil conseguir imágenes adecuadas para la medición del GIM, porque no se conseguía la rotación e hiperextensión cervical adecuadas. Otra dificultad metodológica fue la población obesa, cuyo panículo adiposo resultó un problema al realizar de manera adecuada la técnica.

La conclusión general es que no se pudieron demostrar diferencias estadísticamente significativas en la mayoría de las variables analizadas. En nuestra opinión la selección y definición de variables fue correcta y se revisó sistemáticamente los resultados ecográficos para eliminar valores aberrantes (*out-layers*). Se eliminaron 14 mediciones de un total realizado de casi 400. Por tanto, es probable que no se hayan hallado diferencias estadísticamente significativas por el tamaño de la muestra. La muestra por edad y sexo, hizo que a la hora de comparar grupos en ocasiones algunos tenían pocos o ningún efectivo.

A continuación, discutimos individualmente los resultados respecto a características de la EspA, FRCV, eventos cardiovasculares y GIM.

La media de la PCR y VSG fue similar en ambos grupos. El porcentaje de pacientes con VSG elevada también fue similar, no así la PCR donde fue algo mayor en el grupo sin TB (19,5 vs 28,6%).

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. Se observó que los pacientes con VSG >14 mm tenían un tiempo de evolución medio mayor (25,5 vs 20,5 años, $T=-2.057$, $p=0,042$).

El consumo de glucocorticoides es fundamental a la hora de evaluar el riesgo cardiovascular.

En nuestra muestra, el total de pacientes que tomaba glucocorticoides fue el 14,28%. El porcentaje de pacientes que tomaba glucocorticoides fue mayor en el grupo de TB (18,07% frente a 5,55%). Además, estos pacientes tomaban dosis mayores: el 10,84% tomaba el equivalente de prednisona 10-20 mg/24 h respecto a 0% de los pacientes sin biológicos. Esto se explica en parte porque muchos pacientes con IFX

reciben glucocorticoides parenterales como profilaxis de reacciones alérgicas durante los ciclos.

En cualquier caso, el consumo de glucocorticoides es en esta enfermedad menos frecuente y a dosis menores que otras enfermedades reumáticas como la AR o el lupus eritematoso sistémico. Recientes estudios demuestran que dosis bajas de glucocorticoides pueden tener un impacto nulo o incluso beneficioso en el riesgo cardiovascular, al disminuir la inflamación. Por ello concluimos que probablemente el impacto del tratamiento corticoideo tiene un papel secundario en el riesgo cardiovascular en las espondiloartropatías.

El valor de ASAS AINE score medio fue el 14,17 para los pacientes en TB y el 25,27 para los pacientes sin TB. Como era de esperar, el valor mayor es en los pacientes sin TB, pero es muy llamativo el hecho de que en ambos grupos el consumo de AINE es bastante bajo: en el grupo sin TB el ASAS AINE medio es una cuarta parte del valor correspondiente con las dosis plenas.

Consideramos que hay dos lecturas diferentes de este hecho. En el grupo con IFX puede ser debido a que en el grupo con TB dicho tratamiento haga prescindir de su consumo. En el grupo sin IFX, teniendo en cuenta que el BASDAI elevado se presenta en casi la mitad de los pacientes (41%) creemos que el consumo de AINE es menor al que precisarían.

En cualquier caso, aunque el ASAS AINE score es una medida novedosa que nos permite valorar el impacto de estos tratamientos, se debe tener en cuenta que esta medida nos proporciona conocimiento sobre el consumo de AINE en un tiempo determinado (en nuestro estudio determinamos un tiempo de 12 meses), pero no sobre la dosis acumulada a lo largo de los años. Hay que recordar que un paciente con una EspA de larga evolución es presumible que pueda haber tomado altas dosis de AINE a lo largo de períodos largos de su vida. Otra limitación es que la manera de conocer el consumo de AINE es a través de la información que el paciente recuerda, que en algunos casos no es muy precisa.

En cualquier caso, hoy en día está en discusión el impacto real de los AINE sobre el riesgo cardiovascular puede ser menor de lo que se creía. El rofecoxib, fármaco que producía una gran tasa de eventos cardiovasculares, ha sido retirado de la circulación. Históricamente, este tratamiento se ha usado con frecuencia en múltiples estudios.

Por todas estas razones, concluimos que el impacto de los AINE en el riesgo cardiovascular en nuestra muestra es menor al que inicialmente estimábamos debido a que el consumo de estos fármacos es menor a lo esperado. En cualquier caso, dicho impacto debería ser mayor en el grupo TB=no debido a que el consumo de AINE es el doble que en el otro grupo.

Un tercio de los pacientes con TB estaban en tratamiento con FAME concomitante.

Respecto al metotrexato, existen estudios que indican que puede tener un efecto beneficioso en el GIM en pacientes con AR. Un estudio de 2015 con 317 AR reveló que la prevalencia de placas y e GIM carotídeo y femoral fue menor en pacientes tratados con dosis de metotrexato ≥ 20 mg/semanales **(99)**. Otro trabajo también de 2015 realizado en Corea también observó niveles menores de GIM **(100)**. Hasta la fecha, no existen que conozcamos estudios que hagan referencia al GIM en pacientes con EspAs con metotrexato. No se encontraron referencias al impacto de la leflunomida ni salazopirina en el GIM.

En conclusión, el tratamiento con FAME no biológico puede tener un efecto positivo en el GIM en estos pacientes en el caso del metotrexato, mientras que es desconocido en otros como la leflunomida o salazopirina. Dicho efecto es un factor que no se debe despreciar a la hora de interpretar los resultados de nuestro estudio.

La inconsistencia de los resultados encontrados puede explicarse también en parte por la composición de los pacientes del estudio. En primer lugar, una parte de la muestra se compone de pacientes con EspA no radiográfica: 5 pacientes (6%) de los tratados con IFX y 7 (19,4%) de los pacientes tratados sin IFX son pacientes con EspA no radiológica. Estos pacientes se caracterizan por tener menos inflamación sistémica, mayor frecuencia de género femenino y menor tiempo de evolución de la enfermedad. Es, por tanto, un grupo que podría tener menor riesgo de aterosclerosis que el grupo que

cumple los criterios de Nueva York de EA. El grupo con EspA no radiológica es muy pequeño en el grupo sin IFX pero casi un 20 % en el grupo sin TB.

Para la comparativa de los FRCV de nuestra cohorte con la población general se tuvo en consideración los estudios publicados en España para tener una población de referencia étnica y con un estilo de vida lo más similar posible. Tras búsqueda bibliográfica se encontraron 3 trabajos: uno realizado en Cataluña **(101)**, otro en la Comunidad de Madrid **(102)** y un tercero que es un meta-análisis **(103)**. Todos ellos muestran una prevalencia de FRCV en la población bastante similar, aunque hay que tener en cuenta que la proporción hombre/mujer es menor respecto a la de nuestro estudio (51-53% de mujeres). Teniendo en cuenta que la prevalencia de FRCV es algo mayor en hombres, el análisis de datos debe hacerse con precaución, ya que la prevalencia esperable de FRCV en una muestra con mayor proporción de varones debiera ser algo mayor.

Como se ha mencionado en la introducción, los niveles de presión arterial sistólica y/o diastólica basales y la prevalencia de HTA fueron mayores en numerosos estudios **(37, 38, 45, 47,48)** pero no en el estudio de Sundström **(43)**. Dicha elevación podría ser un 10% respecto a la población general **(47)**. Una limitación es que muchos estudios no han valorado la influencia de los AINE. Una salvedad es el estudio de Heslinga et al, en el que el 71% de la cohorte de espondilíticos consumían estos fármacos. No observaron diferencias en las cifras de TA respecto a los controles, pero sí que tomaban más fármacos antihipertensivos, lo que podría ser indicador de una mayor prevalencia de HTA.

La prevalencia de HTA en España se ha calculado entre 29%-33% de la población **(101,102)**. De dicha cifra el 50% desconoce de su enfermedad **(104)**.

Nuestra cohorte de pacientes presentaba una prevalencia de HTA conocida del 30,12% en los tratados con TB, frente al 30,55% sin TB. Si consideramos lo expuesto arriba, la cifra de hipertensos total podría suponer el 50-60% de total de pacientes con EspA en nuestra muestra. De todos modos, la población de espondilíticos son pacientes bajo un control médico mayor que la población general, con realización frecuente de medidas de presión arterial, por lo que es muy probable que la HTA no diagnosticada

sea menor que en la población general. En concreto, el grupo de pacientes con TB se les mide la TA en cada ciclo de IFX.

Así, aunque no sepamos la prevalencia de HTA no diagnosticada en nuestra (sobre todo pacientes sin TB) sí podemos decir que la prevalencia de HTA no es mucho más elevada que en la población general. Lo que no se ha podido demostrar con este estudio es si existe algún efecto positivo de la TB frente a tratamientos de otro tipo, pese a que la dosis de AINE que toman es menor y el BASFI y BASDAI son algo menores. Tampoco se han hallado diferencias respecto tipo de EspA ni tiempo de evolución de la enfermedad. Probablemente ello se deba al pequeño tamaño de la muestra.

En España se calcula que el 71% de hipertensos conocidos está en tratamiento farmacológico **(104)**. En nuestra muestra el 100% de los pacientes con HTA con TB estaba en tratamiento frente al 91% sin TB. Ello es indicativo que la concienciación de un control de la HTA es alto entre los reumatólogos y resto de facultativos.

La resistencia insulínica y el síndrome metabólico están claramente relacionadas con la etiopatogenia de muchas enfermedades autoinmunes. De hecho, la prevalencia de DM es mayor en pacientes con EA **(37,38)**. Respecto a la prevalencia de DM, se encuentra aumentada en algunos estudios **(37,38)**, aunque no en el de Sundström **(43)**. Este aumento de prevalencia podría explicarse, al menos parcialmente, por el hecho de que el síndrome metabólico y el IMC están aumentado también según apuntan diversos artículos **(39, 44, 45)**.

La prevalencia de DM en la población española oscila entre 15,8 y 8,1% **(101,102)**. La prevalencia de glucemia alterada en ayunas es de 5,9% **(102)**.

En nuestra cohorte de pacientes tan solo el 5% de los pacientes con TB presentaba DM frente al 11,1% de los pacientes sin TB, y el 2,4% de pacientes con TB presentaba glucemia alterada en ayunas frente al 5,5%. Es significativo señalar que además se intentó buscar los pacientes que no estuvieran diagnosticados de estas patologías mediante la analítica realizada durante el estudio, no encontrándose casos adicionales. Por tanto, la prevalencia de DM y glucemia alterada en ayunas era la esperada en grupo sin TB mientras que era sensiblemente menor en el grupo con TB. Esta diferencia,

aunque no fuera estadísticamente significativa, es muy llamativa, y más teniendo en cuenta que los pacientes con IFX recibían unas dosis mayores de glucocorticoides.

Anteriormente se han expuesto diferentes estudios en los cuales se evidencia que podría existir una relación entre el tratamiento con IFX y una mejoría con la resistencia a la insulina **(80,80,82)**. Nuestros resultados van en la línea de estas observaciones.

Sin embargo, solamente el 2,4% de pacientes con TB recibía tratamiento hipoglucemiante lo que implica que menos de la mitad de pacientes con DM tenía tratamiento. En el grupo sin TB el 11,1% de diabéticos estaban en tratamiento (100%).

Respecto al control de la DM, el 100% de los pacientes diabéticos con TB presentaban una Hb glicosilada >6% y el 83% de los pacientes sin TB, lo cual indica un control inadecuado en un porcentaje muy elevado de pacientes.

Diversos estudios muestran un perfil lipídico desfavorable. Algunos muestran niveles menores de CT y HDL respecto a controles **(44, 45)**, encontrándose además un IA (HDL/LDL) aumentado **(42)**. Sundstrom et al por el contrario no encontraron diferencias en el perfil lipídico, tanto en colesterol como en triglicéridos **(43)**. Otros artículos mencionan un posible comportamiento pro-aterogénico de moléculas que en población general se muestran como protectoras **(46)**.

Teniendo en cuenta la definición actual de hipercolesterolemia (cifras persistentemente elevadas de CT >200 mg/dL) la prevalencia de dicha patología en España es del 46,7%. La prevalencia de alteración en LDL, HDL es muy variable en función de la región geográfica **(103)**.

En nuestro estudio la prevalencia global de hipercolesterolemia fue del 53,78%, algo superior a lo esperado. Por tratamientos, la prevalencia en pacientes con IFX fue 57,0% y 52,8% en pacientes sin TB, por lo que los tratamientos no parecen influir de manera relevante en su desarrollo.

Las lipoproteínas se comportaron de manera diferente según los tratamientos. En el caso de HDL, se observó una disminución en las mismas en 10,9% del total de la muestra, siendo la prevalencia en TB=sí de 13,3%, frente al 5,6% de TB=no. La LDL elevada se encontró en el 30,25% del total, con un 26,4% en TB=sí respecto a un 38,9% en TB=no.

En conclusión, y pese a no ser estadísticamente significativo, la prevalencia de HDL disminuido fue mucho mayor en TB=sí y la de LDL aumentada lo fue en TB=no.

El papel de la TB en los niveles de diferentes lipoproteínas no está claro. En algunos casos se ha visto una mejoría o efecto neutro del tratamiento en el perfil de HDL (**39,84, 86**) mientras que en otros se ha visto un empeoramiento del mismo (**73**). Los datos de nuestra muestra, pese a no alcanzarse la significación estadística, van en la segunda dirección. La razón por la que esto sucede es desconocida, quizá el TNF alfa tenga algún papel en el metabolismo de las lipoproteínas que quede alterado con el tratamiento anti TNF alfa. Respecto a LDL tampoco se conoce el efecto, pero a tenor de nuestros resultados, el tratamiento biológico podría disminuir los niveles de LDL.

Otro parámetro importante es el IA. En estudios previos mencionados en la introducción, no se ha visto una clara tendencia positiva o negativa en el tratamiento biológico a este respecto. En unos estudios el IA empeoraba (**73**) y en otros tenía un efecto neutro o ligeramente positivo (**83,84**). En nuestra muestra, en cambio, el IA global elevado fue del 8,5%, siendo en TB=sí del 6,1% y en TB=no del 13,9%, más del doble. Si bien no se alcanzó la significación estadística, este dato nos parece muy interesante, porque es indicativo de que la TB podría mejorar claramente el IA.

No hay muchas evidencias de que estén elevados en EspAs en los diferentes estudios (**42, 43**) aunque han sido menos estudiados que el colesterol y sus fracciones. La prevalencia de hipertrigliceridemia poblacional en España es del 12,7%, frente al 23,53% de nuestra muestra, con valores similares en los pacientes con TB y sin ella. La diferencia estriba, probablemente en que el punto de corte para considerar hipertrigliceridemia difiere, ya que en el estudio de referencia es 200mg/dL y el utilizado en nuestro trabajo es de 150 mg/dL.

El 17,64% de pacientes estaba en tratamiento con hipolipemiantes: el 20,7% de pacientes con TB y el 11,1% de pacientes sin ella. Esto es significativo, y podría explicarse porque el seguimiento reumatológico y médico en general de los pacientes sin TB es menos estrecho y por tanto el control de los FRCV puede ser menor.

Muchos estudios encuentran un aumento en el número de fumadores entre los pacientes con EspA **(42, 44, 47, 48)**. Una vez más el estudio de Sundström no encontró diferencias con la población general. No sabemos a qué podría deberse el hecho de que haya más fumadores, pero es indudable que ello puede contribuir a que aumente el riesgo cardiovascular en EspA.

Según las series, la prevalencia del tabaquismo en la población española ronda entre 35,2 y el 28,4 % **(101,102)**. La prevalencia es mayor en varones en mayores de 60 años, y tiende a igualarse en personas más jóvenes **(102)**.

La prevalencia total de fumadores en nuestra muestra fue de 23,53% (21,7% pacientes con TB y 27,8% pacientes sin TB). Aunque no se alcanzó la significación estadística, es posible que esa diferencia sea debido a que los pacientes en tratamiento con IFX, al acudir al hospital con mayor frecuencia tengan una concienciación mayor acerca de hábitos de vida saludables, como por ejemplo evitar o dejar el hábito tabáquico.

El IMC y el síndrome metabólico se encuentran elevados en EA respecto a población general **(39, 44, 45)**

En nuestro estudio tuvimos en consideración estos parámetros en función del IMC. En la población española, la obesidad (IMC>30) es del 21,7% **(102)**.

En nuestra muestra el IMC>30 se observó en el 26,1% (25,1% en TB=sí, 28,1% en TB=no), lo que revela que el IMC fue sensiblemente superior a lo esperado. Además, aunque no alcanzó significación estadística, si se observó que esta tendencia era más acusada en los pacientes sin TB.

Sí se observó una relación estadísticamente significativa entre el IMC y el tiempo de evolución de la enfermedad ($r=0,280$; $p=0,023$), que en nuestra opinión refuerza la relación entre síndrome metabólico y enfermedades autoinmunes.

Es posible que el IFX tenga algún efecto beneficioso sobre la obesidad y síndrome metabólico, o quizá se deba a que los pacientes con TB, al tener índices de BASFI y BASDAI menores puedan realizar actividad física más regular.

Por otra parte, la prevalencia de sobrepeso (definido como IMC 27-29,9) en España es de 22,8%. En nuestra muestra se definió sobrepeso como IMC entre 25-29,9, por lo que los valores totales de sobrepeso son mayores: en total fue 38,7% (36,7% TB=sí frente 43,7 TB no). Si tenemos en cuenta la definición de sobrepeso con los parámetros del estudio, la prevalencia total es de 20,7%, similar a la población española.

La hiperuricemia es un FRCV en auge y su importancia está cada vez en mayor consideración. En nuestra muestra se ha visto una prevalencia de hiperuricemia del 19,32%. Los pacientes con TB=sí tenían elevación del 17,3% respecto a TB=no, con un 25,0%. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa, pero es posible que la TB pueda tener un impacto positivo sobre el metabolismo purínico y/o excreción renal del urato.

La insuficiencia renal es una patología que nos parecía importante registrar, debido a que los pacientes con AINE pueden tener mayor prevalencia, y a que predispone a tener diferentes FRCV. Se observó en 2 pacientes con TB (2,4%) y en 2 pacientes sin TB (5,6%). Al ser tan pequeña la muestra y la prevalencia en ambos grupos, creemos que el impacto de la nefropatía es mínimo en nuestro estudio.

La presencia de tratamientos antiagregantes y/o anticoagulantes podría tener un impacto positivo en perfil de RCV, por lo que también lo tuvimos en cuenta al diseñar el estudio. 2 pacientes con TB estaban con antiagregantes en el momento del estudio (2,4%) y uno en el grupo sin TB (2,8%), mientras que 2 pacientes estaban con anticoagulantes en el grupo sin TB (5,6%) y ninguno en el grupo con TB. Los pacientes con tratamiento antiagregante presentaban un tiempo medio de evolución mayor que los pacientes sin tratamiento antiagregante (38,7 vs 21,4 años; $t=33,0$; $p=0,012$), sin embargo, el valor de este dato en nuestro estudio es mínimo.

La conclusión final a la que llegan muchos estudios (30, 32, 35, 37, 38, 39, 41) es que el riesgo cardiovascular está incrementado en la EspA, ya que los diversos estudios epidemiológicos con grandes tamaños muestrales y realizados en diversas partes del mundo que han sido expuestos previamente revelan un aumento de la incidencia y prevalencia de enfermedad cardio y cerebrovascular.

El presente estudio quiso evaluar la prevalencia en nuestra muestra de dos tipos de eventos cardiovasculares: la cardiopatía isquémica (IAM o angina de pecho) y la enfermedad cerebrovascular (ictus y AIT). La prevalencia en la población española general de cardiopatía isquémica es del 5,5% y de enfermedad cerebrovascular es del 3,7% **(101)**.

En el caso de la cardiopatía isquémica, no halló en toda la muestra ningún caso, mientras que se vio una prevalencia de enfermedad cerebrovascular de 2,52% (3 pacientes): 2,4% en pacientes con TB (2 pacientes) y 2,8% en pacientes sin terapias biológicas (1 paciente).

La escasa prevalencia de estas patologías, menor que lo esperado sobre todo en cardiopatía isquémica a la población general y también dentro de las EspA, puede achacarse al tamaño de la muestra, lo que impide sacar conclusiones relevantes en este apartado en concreto.

Como se ha mencionado anteriormente, existen estudios que indican que los eventos cardiovasculares podrían ocurrir con menor frecuencia en pacientes con anti TNF alfa en AR **(67, 76)**. Escasa evidencia hay respecto a pacientes con anti TNF en EspA. Quizá los anti TNF tengan un efecto similar en EspA que en AR, disminuyendo los eventos cardiovasculares. En el grupo de pacientes no tratados con IFX es posible que al ser menor la carga inflamatoria y la evolución de la enfermedad no haya el mismo número de eventos cardiovasculares.

Al inicio del análisis estadístico, se decidió ver si existía una relación de linealidad entre ambas en nuestra muestra. Como en la población general esta relación está plenamente demostrada, nos serviría de manera indirecta para evaluar si el tamaño de la muestra era adecuado. Para ello se realizaron diagramas de dispersión y se elaboraron curvas de regresión lineal mencionadas más arriba. Cuando se tomaron todos los datos en conjunto, es decir el total de pacientes con TB y el total sin TB se observaba una relación lineal: a mayor edad (variable independiente) aumentaba el GIM (variable dependiente).

Cuando se analizaban la relación entre diferentes tratamientos con la edad estratificados por edad y sexo la situación fue diferente. Aunque la eliminación de *out layers* o datos aberrantes y la agrupación de los grupos de edad mejoró algo las ecuaciones y diagramas, la pendiente de las ecuaciones de regresión no fue en algunos grupos significativamente mayor que 0 (concretamente en el grupo TB=no varones GIM medio izquierdo y mujeres GIM medio izquierdo y derecho), por tanto, no se demuestra que haya una relación entre incremento de GIM con la edad. La conclusión de este apartado es que la muestra de nuestro estudio fue pequeña en el apartado de pacientes sin TB.

Al comparar el GIM muestral, por edad y sexo con los valores de referencia poblacionales, se observó que en pacientes menores de 45 años el GIM medio izquierdo y derecho es mayor al valor de referencia poblacional, y la pendiente de la recta de nuestra muestra es menor que la de la población, de tal manera que en una determinada edad la recta de nuestro estudio corta la recta poblacional (dependiendo del sexo y lado, entre los 45 y 55 años) y los valores de GIM pasan a ser inferiores a la media poblacional.

Posteriormente, hacia los 55 años aumenta la pendiente de la recta muestral, haciéndose similar a la recta poblacional (cuya recta mantiene la misma pendiente durante todo el rango de edad). De esa manera, el crecimiento del GIM en nuestra muestra es más rápido, a un ritmo similar al poblacional pero como las pendientes son parecidas, nunca el GIM de la muestra vuelve a igualarse con el poblacional. Lo que se desprende de estos datos es que el GIM medio por cada lado en nuestra muestra aumenta de manera más lenta respecto a la población hasta edades medias y posteriormente la velocidad de incremento aumenta para igualarse con la de la población. Por otro lado, el GIM es mayor a la población general en pacientes jóvenes y menor en pacientes de edades medias y ancianos.

La representación de las mujeres en GIM izquierdo es diferente: en mujeres jóvenes hasta los 55 años tanto la pendiente de la recta como los valores de GIM son muy parecidos a la referencia poblacional, pero a los 55 años existe un brusco cambio en la pendiente de la curva, de manera que los valores de GIM son progresivamente menores, es decir, el GIM va disminuyendo.

En la introducción se han expuesto los diferentes trabajos en los cuales se ha valorado el GIM en EspAs respecto a población general. Estos estudios tienen una serie de limitaciones que dificultan extraer conclusiones de los resultados: tamaño muestral relativamente pequeño, carácter transversal o formas de medición de las variables diferentes. Por ejemplo, la medición del grosor íntima-media varía según los estudios: medidas unilaterales vs bilaterales, medición en 1 punto de la carótida común vs 3 mediciones etc... Tampoco se ha evaluado en general el posible impacto de los tratamientos como por ejemplo con AINE. Los principales estudios (58,60,61) presentaban mayores tamaños de muestra (N=60, 60; 59, en los grupos de EspA, respectivamente) y grupos de control bastante homogéneos para comparar con las cohortes de EspA y ambos encontraron diferencias en el GIM. Además, el meta-análisis de Mathieu et al expuesto previamente encontró relación entre la EspA y GIM (38). Por el contrario, el estudio del ASASS (61) tenía una muestra de EspA de 149 pacientes, y se encontraron diferencias, aunque no estadísticamente significativas.

Otra virtud es la exclusión en el estudio de pacientes que habían presentado eventos cardiovasculares previos como ictus o IAM (55,56,58,59,60,61), DM (58), insuficiencia renal (59,60) y tratamiento con anticoagulantes (59). El estudio de Mike y colaboradores es particularmente preciso a la hora de definir eventos cardiovasculares relevantes.

Es interesante constatar que diversos trabajos (59,60,61,57) encuentran una relación entre duración de la enfermedad y el GIM o la presencia de placas de ateroma. Por tanto, los estudios apuntan en la dirección de que el GIM está aumentado en las EspAs y podría guardar relación con la duración de la enfermedad. Sin embargo, no tenemos conocimiento de estudios que nos indiquen cómo se comporta el GIM a lo largo del tiempo.

Las hipótesis que planteamos para explicar este fenómeno son las siguientes:

- Tamaño de la muestra: debido al pequeño tamaño, las conclusiones deben extraerse con precaución, aunque nos parece interesante que la mayoría de grupos se comporte de ese modo.

- Diferentes trabajos tomados como referencia poblacional: al necesitar dos trabajos diferentes, es posible que las diferencias observadas en el GIM en pacientes jóvenes respecto a los de mayor edad esté en relación con esto. Sin embargo, creemos que el impacto de este hecho no debe ser importante, ya que pese a corresponder a trabajos diferentes, la pendiente de la recta poblacional para todos los supuestos de sexo e GIM (izquierda o derecha) no presenta ninguna alteración en todo su recorrido, por tanto, no hay ningún tipo de cambio de tendencia explicable por la modificación del estudio.
- Población anciana: en muchos trabajos se excluye del análisis la población anciana, ya que la presencia de múltiples FRCV actúan como un factor de confusión que dificulta valorar el incremento de GIM en dichas poblaciones. Además, en nuestra muestra la anquilosis cervical de algunos ancianos dificultó la realización de la ecografía carotídea. Sin embargo, en nuestra muestra, los cambios de pendiente se observaron en edades menores (aproximadamente 50-55 años) por lo que no nos parece que sea la causa de este fenómeno.
- Heterogeneidad de la muestra: al no excluir en el análisis a pacientes con tratamiento con anticoagulantes o antiagregantes podríamos estar ante un sesgo de selección, ya que la presencia de estos factores puede actuar como un factor de confusión.
- Historia natural de la EspA: las EspAs tienen habitualmente un periodo que comprende las edades tempranas de la vida donde la actividad de la enfermedad es mayor y que con los años tiende a remitir. Si aceptamos este supuesto y el hecho de que la inflamación contribuye a aumentar el GIM, podría explicar el hecho de que en pacientes jóvenes el GIM sea mayor de lo esperado.
- Efecto del tratamiento: podemos también plantear como hipótesis de que el efecto terapéutico acumulado a lo largo de los años, además de controlar la inflamación consiga disminuir el GIM. De ser esto cierto, podríamos decir que el tratamiento biológico tiene un impacto muy positivo en uno de los mayores marcadores de riesgo cardiovascular.

Probablemente, la explicación a esta evolución de GIM sea de tipo multifactorial, pero es muy interesante nuevos estudios más focalizados en este tema.

Por otro lado, la comparativa de GIM medio izquierdo en mujeres tiene un comportamiento diferente. Es posible que el tamaño de la muestra (N=2), ser población anciana, o algún error de medida (pese a haberse quitado valores aberrantes en este grupo de edad) tengan relación con este fenómeno.

Diversos trabajos, expuestos en detalle en la introducción han intentado ver cómo afecta el tratamiento con IFX al GIM. Algunos estudios encuentran un impacto beneficioso de IFX y anti TNF alfa. Por ejemplo, el trabajo de Sijn y colaboradores es el que tiene un tiempo de seguimiento mayor (4.9 años de media) con un tamaño de la muestra de 81 pacientes, no encontró aumento del GIM significativo en pacientes que continuaron con IFX, cosa que sí ocurrió en pacientes que tuvieron que suspenderlo **(88)**. Uno de los trabajos de Angel y colaboradores también encontró una progresión enlentecida de GIM tras un seguimiento de 12 meses a 35 pacientes con EA tratados con anti TNF alfa **(89)**. El trabajo de Mathieu **(105)** no encontró diferencias en GIM, pero el tiempo de evolución de la enfermedad medio era largo. Posiblemente este hecho sea determinante, ya que al haber una exposición a la enfermedad prolongado se hayan producido una serie de alteraciones a nivel de la pared vascular difíciles de revertir al iniciar el tratamiento.

Los estudios que comparan diferentes modalidades de tratamiento en EspAs son escasos. Capkin y colaboradores intentaron comparar los pacientes tratados con AINE (N=33) e IFX (N=34), pero no encontró diferencias entre ambos grupos en GIM **(90)**.

Volviendo a nuestro trabajo, al realizar la comparativa entre TB=sí, TB=no del GIM medio izquierdo y derecho por sexo y rango de edad no se alcanzó la significación estadística en ningún supuesto. Nuevamente, la causa probable es el tamaño de la muestra. De hecho, en el grupo de mujeres mayores de 65 años no había efectivos para comparar en el supuesto de TB=no. Al analizar las medias de TB=sí frente a TB=no, tampoco se ve una tendencia a que la medida sea mayor en un grupo u otro. Nuevos estudios son necesarios en esta línea, para conocer qué impacto tienen en el perfil de riesgo cardiovascular las diferentes modalidades de tratamiento para las EspAs.

Según los trabajos publicados, la prevalencia de placas de ateroma es mayor en pacientes con EA frente a controles sanos **(60)**. En total se observaron 9 pacientes con placas de ateroma (7,56%), 5 de ellos estaban en TB (6,1%) y 4 sin TB (12,12%). En un reciente trabajo llevado a cabo en el norte de España realizado en 127 pacientes con EA se observó presencia de placas de ateroma en 43 pacientes (33,9%). La edad media fue 44,5 años y los varones representaron el 61,4% de la muestra, con un tiempo medio de evolución de 13 años (7-22 años) **(100)**. Las características demográficas y clínicas de los pacientes son similares a las de nuestro estudio (aunque el tiempo medio de evolución fue menor), por lo que es llamativa la diferencia entre la prevalencia de placas de ateroma. Probablemente esto sea debido a que, mientras en el estudio mencionado la ecografía se realizó para valorar la presencia de placas de ateroma, en el nuestro nuestra prioridad era calcular el GIM, y la existencia de placas solo se registró si se veían durante la exploración ecográfica, más que realizar una búsqueda sistemática de las mismas. Por tanto, la presencia de placas de ateroma probablemente está infradiagnosticada en nuestra muestra.

En cualquier caso, cabe mencionar el hecho de que casi la mitad de las placas se detectaran en pacientes sin TB, cuando el tamaño de la muestra de este grupo es tan sólo un tercio respecto al grupo con IFX. Es posible que el tratamiento biológico tenga un efecto protector frente a su aparición. En el análisis estadístico se vio una relación estadísticamente significativa entre el tiempo de evolución de la enfermedad y la presencia de placas de ateroma (33,7 vs 20,9; $t=0,187$; $p=0,001$), GIM medio derecho ($r=0,504$; $p<0,001$) e GIM medio izquierdo ($r=0,432$ $p<0,001$). Sin embargo, debido a que edad y tiempo de evolución están relacionadas, es probable que este hecho esté en relación con el primer parámetro.

Parece que el riesgo de desarrollar aterosclerosis en pacientes con EspA está en relación con la inflamación sistémica que sufren y de su mantenimiento en el tiempo. Es lógico pensar que la inflamación sistémica que sufren y de su mantenimiento en el tiempo.

Los pacientes más susceptibles de recibir terapias biológicas son también los más susceptibles de padecer aterosclerosis temprana. La intervención temprana de estos

pacientes asemeja al grupo no tratado con TB y no es posible diferir el tratamiento con TB por motivos éticos.

Los pacientes del HGU Gregorio Marañón no se pueden considerar como un grupo de intervención precoz, aunque el uso de TB se ha iniciado más temprano que en otros estudios similares, por lo que la inflamación sistémica mantenida en el tiempo puede ser menor que en otros estudios.

Un tamaño muestra mayor hubiese sido de ayuda, aunque los estudios previos sobre GIM en EspA tienen un tamaño muestrar similar o inferior.

El presente trabajo de tipo transversal da pie a nuevos estudios con el fin de intentar demostrar la hipótesis principal de trabajo: ver si existen diferencias estadísticamente significativas en el incremento de GIM en las diferentes modalidades de tratamiento. Como finalización de este trabajo proponemos un diseño de estudio para realizar en el futuro.

- Tipo de estudio:

Un estudio longitudinal prospectivo podemos valorar la incidencia de eventos cardiovasculares en el tiempo, así como la velocidad de incremento de GIM. Proponemos por tanto el diseño de un estudio con un seguimiento a 5 años que consideramos que es un período de tiempo suficientemente largo para observar la aparición de eventos cardiovasculares y valorar el crecimiento de GIM.

- Cálculo del tamaño de la muestra:

Se han reportado diferentes velocidades de crecimiento del GIM: de 0.01 a 0.3 mm/año **(106)**. Un estudio publicado en 2002 estudió la velocidad de aumento del GIM en 280 pacientes con o sin enfermedad arterial coronaria (definida como estenosis del >50% coronaria medida mediante angiografía coronaria). El seguimiento se realizó durante 3 años. La velocidad media de progresión de IMT en carótida común en pacientes sin enfermedad coronaria fue en hombres 0.01 mm/año y en mujeres 0.014 mm/año, mientras en aquellos con enfermedad coronaria este incremento fue 3 veces mayor **(107)**.

Para el cálculo del tamaño de la muestra hemos tenido en cuenta esta referencia. Si la velocidad media en pacientes supuestamente sanos es 0.01 mm/año en hombres y 0.014 mm/año en mujeres, consideramos que un aumento tres veces mayor podría ser un indicativo predictor de enfermedad cardiovascular en el futuro que equivaldría a un aumento en 5 años de 0,15 mm en varones y 0.21 mm en mujeres. Este incremento es el que consideramos significativo para cada grupo.

Se desea encontrar una diferencia de 150 μm en varones y 210 μm en el caso de las mujeres en el incremento de GIM en un período de 5 años entre los grupos de TB=sí y TB=no. La desviación típica obtenida en un corte transversal es de hasta 130 micras. Debido a la tendencia a aumentar la dispersión según aumenta la media se considera que en este proyecto la desviación típica podrá alcanzar un valor de 200 micras. Se utilizó el programa G*Power 3.1. Adoptando niveles alfa y beta estándar e 0,05 y 0,2 (potencia 0,8) y un contraste bilateral, el tamaño por grupo para demostrar la diferencia es de 29 pacientes por cada grupo en el caso de los varones, y 16 pacientes por grupo en el caso de las mujeres. Sin embargo, teniendo en cuenta la duración del estudio, se producirán pérdidas por diferentes causas (pérdidas de seguimiento, pacientes que cambian de grupo a lo largo el seguimiento, etc...) que se estima pueden alcanzar hasta un tercio de la muestra, por lo que se propone reclutar 44 pacientes por grupo con objeto de conseguir 29 pacientes por grupo para el objetivo principal del estudio para hombres y 24 por grupo en mujeres.

Así, el tamaño de la muestra constaría de un total de 136 pacientes, 88 varones y 48 mujeres.

- Criterios de inclusión y exclusión:

En base a la experiencia del presente estudio, de cara a un futuro proyecto sería conveniente introducir una serie de modificaciones.

En primer lugar, no se incluirían en estudio a la población mayor de 60 años. Realizándose únicamente dos grupos de edad: <45 años y pacientes entre 45 y 60 años. La presencia de múltiples FRCV y eventos cardiovasculares dificultan en este segmento de población la interpretación de los resultados.

Otro aspecto a considerar es excluir también aquellos pacientes que tengan anquilosis cervical o limitación de la rotación cervical bilateral mayor de 45º, ya que para la correcta realización de ecografía carotídea se requiere esa movilización. Los pacientes con anquilosis cervical es muy difícil interpretar los resultados de GIM.

Así pues, los criterios de inclusión adaptados para el nuevo estudio serían:

1. Pacientes que cumplieran criterios de Nueva York de 1982 de EA o criterios de clasificación ASAS para EspA axial radiológica.
2. Pacientes mayores de 18 años de edad.

En cuanto a los criterios de exclusión adaptados serían:

1. Pacientes menores de 18 años y mayores de 60 años de edad.
2. Pacientes con dificultades cognitivas para la comprensión y/o realización del mismo.
3. Pacientes con diagnóstico de otras enfermedades reumáticas autoinmunes (a excepción de enfermedad inflamatoria intestinal, uveítis o psoriasis).

Por otro lado, no se excluirían del análisis a los pacientes con diagnóstico de DM o glucemia alterada en ayunas para la realización del estudio descriptivo, pero si excluirían del análisis ecográfico para determinar el GIM y la presencia de placas de ateroma. Lo mismo sucedería con pacientes con IR, eventos cardiovasculares o tratamiento anticoagulante y/o antiagregante.

- Medición de variables:

Las diferentes variables a incluir en el estudio serían similares al trabajo actual, con una serie de modificaciones. La medición de placas de ateroma debería ser exhaustiva en el futuro trabajo, bajo las recomendaciones del consenso de Mannheim, que como

hemos dicho previamente define placa de ateroma como estructuras focales que invaden el lumen arterial al menos 0.5 mm o 50% del valor de IMT circundante, o un engrosamiento mayor de 1.5 mm medido desde el lumen de la íntima hasta la interfase media-adventicia **(24, 89)**.

El principal problema a la hora de comparar los dos grupos de pacientes con TB y sin TB es que los pacientes con TB son pacientes con una mayor inflamación, por lo que podrían tener un riesgo cardiovascular mayor. Una manera de medir el grado de inflamación en el tiempo es hacer la media de la integral del área bajo la curva de la PCR para los pacientes durante 5 años, lo que permitiría comparar el grado de inflamación de cada grupo.

También sería interesante añadir la evaluación del perímetro abdominal para incluir el síndrome metabólico en el estudio también nos parece importante. Por un lado, existe una gran implicación de dicho síndrome en las enfermedades inflamatorias. Por otro lado, la medición del perímetro abdominal registramos la obesidad abdominal, que está más implicada en el riesgo cardiovascular.

Otro punto importante sería buscar pacientes con HTA no diagnosticada. En el actual trabajo, la glucemia y cifras de colesterol han ayudado a detectar pacientes con DM o dislipemia oculta, pero al no incluirse la medición de presión arterial no podemos hacer lo mismo con la HTA. Medir en 2 ocasiones separadas la presión arterial podría ser una forma de encontrar la prevalencia total de HTA, incluyendo la conocida y la no conocida.

Por último, sería conveniente utilizar como herramienta de valoración de la actividad de la enfermedad el ASDAS en vez del BASDAI. Como se ha explicado previamente, el índice ASDAS incluye: dolor axial total (pregunta 2 de BASDAI) evaluación global del paciente, dolor de articulaciones periféricas (pregunta 3 de BASDAI), duración de la rigidez matutina (pregunta 6 de BASDAI) y valores de PCR o VSG. El ASDAS diferencia mejor entre pacientes respondedores y no respondedores en ensayos clínicos que otros índices **(7)**.

CONCLUSIONES:

La edad y distribución por sexo fue similar en ambos grupos de tratamiento.

La distribución de RFA fue similar en ambos grupos, salvo la PCR elevada que fue algo mayor en el grupo sin TB (19,5 vs 28,6%, no estadísticamente significativo).

El BASFI medio fue similar en ambos grupos de pacientes. El BASDAI medio fue ligeramente superior en el grupo sin TB, al igual que el BASDAI >4. El 41,7% de pacientes sin TB presentaban un BASDAI elevado >4.

El 14,28% del total estaba en tratamiento esteroideo. El grupo de tratamiento con IFX era el que recibía tratamiento con más frecuencia y a dosis más altas.

El consumo de AINE medido mediante el ASAS AINE fue bajo en ambos grupos. El grupo sin TB tomaba casi el doble de AINE de media que el grupo con TB, aunque en cualquier caso la tasa de consumo de AINE medio fue el 25% del consumo a dosis plenas.

Casi un tercio (31,32%) de los pacientes con TB recibía tratamiento concomitante con FAME sintéticos. El 19,44% de pacientes sin TB recibían FAME sintético. Estos tratamientos podrían tener un impacto sobre el perfil de riesgo cardiovascular.

La prevalencia de HTA podría ser mayor que en la población general. No se ha demostrado diferencias en la prevalencia de HTA entre el tipo de tratamiento, tiempo de evolución ni tipo de EspA. La mayor parte de los diagnosticados de HTA están en tratamiento farmacológico.

La prevalencia de DM fue menor en pacientes con TB respecto a lo esperado. La cohorte de pacientes con DM estaba infratratada y con un control inadecuado de su enfermedad.

La hipercolesterolemia fue similar a la población española en ambos grupos de tratamiento. El grupo con TB=sí presentó niveles menores de HDL y el grupo de TB=no tenía niveles mayores de LDL. El IA fue menor en pacientes con TB=sí. En ningún caso se alcanzó la significación estadística.

La prevalencia de hipertrigliceridemia fue mayor en el grupo sin TB. Los pacientes sin TB recibían menor cantidad de tratamiento hipolipemiente.

El tabaquismo fue ligeramente menor a lo esperado según la prevalencia poblacional. No se demostraron diferencias estadísticamente significativas en pacientes con TB o sin TB. El tabaquismo actual fue más frecuente en el grupo con EI respecto a EA.

La prevalencia de obesidad está aumentada respecto a la población general. El IMC aumenta con el tiempo de evolución de la enfermedad.

La prevalencia de eventos cardiovasculares (cardiopatía isquémica y enfermedad cerebrovascular) fueron mucho menos prevalentes en nuestra muestra que en la población general. No fue posible análisis estadístico de los mismos.

El GIM medio derecho e izquierdo para hombres y mujeres fue mayor respecto a la referencia poblacional en pacientes menores de 45 años. La pendiente de la recta de la muestra es menor que la poblacional, de manera que el GIM de la muestra y poblacional se igualan aproximadamente a los 45-55 años y después de los 55 años la pendiente de la recta de la muestra aumenta, pero no vuelve el GIM de la muestra a superar el general. En el caso del GIM izquierdo de las mujeres el GIM de la muestra y general son aproximadamente iguales hasta los 55 años, donde la pendiente cambia de sentido, con lo que los valores de IQMT disminuyen. En el análisis del GIM medio izquierdo y derecho en pacientes con TB frente a pacientes sin TB no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

La prevalencia de placas de aterosclerosis observadas en nuestra muestra es del 7,56%. La mayor prevalencia se observó en pacientes sin TB.

ANEXOS:

1. CUESTIONARIO EPIDEMIOLÓGICO:

Fecha:

Nombre:

Apellidos:

Fecha de nacimiento:

Fecha de inicio de sintomatología de EspA ó EspA:

Fecha de diagnóstico de EspA ó EspA:

¿Alguien en su familia (padres, hijos ó hermanos) ha presentado síntomas de ictus cerebral isquémico antes de los 50 años (los varones) o de los 60 años (las mujeres)?

SI (ESPECIFIQUE QUIEN)

NO

¿Alguien en su familia (padres, hijos ó hermanos) ha presentado síntomas de ictus cerebral isquémico antes de los 50 años (los varones) o de los 60 años (las mujeres)?

SI (ESPECIFIQUE QUIEN)

NO

¿Es usted fumador?

FUMADOR

EXFUMADOR

NUNCA

¿Qué número de cigarrillos fuma/ha fumado por día?

Enumere la cantidad de **antiinflamatorios** que toma **mensualmente** y el tipo.

Enumere la cantidad de **antiinflamatorios** que tomaba **diariamente** antes del tratamiento con IFX.

Recibe usted o ha recibido tratamiento con **corticoesteroides** (zamene, prednisona, celestone, etc...)

Marque con una X si usted padece ó ha padecido alguna de las siguientes enfermedades:

HTA.

HIPERCOLESTEROLEMIA

HIPERTRIGLICERIDEMIA

DM

INTOLERANCIA A LA GLUCOSA.

INSUFICIENCIA RENAL.

ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL (ENFERMEDAD DE CROHN O COLITIS ULCEROSA)

CÁNCER DE CUALQUIER TIPO (ESPECIFIQUE CUAL)

INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO

ANGINA DE PECHO.

ICTUS CEREBRAL ISQUÉMICO.

ICTUS CEREBRAL HEMORRÁGICO.

INSUFICIENCIA HEPÁTICA.

ENFERMEDAD VASCULAR PERIFÉRICA.

2. INFORMACIÓN DEL ESTUDIO Y CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE:

ESTUDIO SOBRE FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON ESPAS EN PACIENTES CON Y SIN TB.

**HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO GREGORIO MARAÑÓN
28007 MADRID.**

INTRODUCCIÓN:

Usted padece una enfermedad del grupo de las espondiloartropatías. Como ya sabe es una enfermedad crónica con posibles complicaciones, tanto derivadas de la propia enfermedad como del tratamiento que se le prescribe. La incidencia de problemas cardiovasculares en los pacientes portadores de esta enfermedad se ve aumentada con respecto a pacientes sanos. El fenómeno del aumento acelerado del GIM y la presencia de placas de ateroma a nivel de la arteria carótida común está considerado ampliamente por la comunidad científica como un marcador de riesgo cardiovascular.

Solicitamos su autorización para la obtención de una muestra de sangre y la realización de una ecografía doppler carotídea de los lados izquierdo y derecho para determinar si usted presenta marcadores que se puedan correlacionar con mayor riesgo de presentar complicaciones cardiovasculares.

El autor de este estudio revisará su historia clínica para buscar información que puede ser relevante para dicho estudio.

Este documento se le proporciona para darle información suficiente para que pueda entender los posibles riesgos y beneficios derivados de su participación en este proyecto, decidiendo si desea participar o no en el mismo, ya que su participación es absolutamente voluntaria.

Su decisión acerca de participar o no en el proyecto no afectará a la atención médica que le proporcionen sus médicos.

Antes de tomar su decisión, lea atentamente este documento. Haga tantas preguntas como desee hasta asegurarse de que lo ha entendido y desea participar. También puede consultar, antes de decidirse, con el médico, enfermero, familiares o amigos.

RIESGOS:

En caso de participar en el estudio, la realización del mismo no supone ningún riesgo para usted.

BENEFICIOS:

La posibilidad de estudiar factores de riesgo cardiovasculares y el GIM mediante ecografía doppler puede beneficiar a pacientes con su misma enfermedad en el futuro.

COMPENSACIÓN:

Usted no recibirá ningún tipo de compensación económica o de cualquier otro tipo por su participación.

CONFIDENCIALIDAD:

Toda la información que se obtenga, así como toda la información clínica referente a usted será considerada confidencial y tratada en consecuencia.

Es posible que los resultados de las investigaciones sean publicados en la literatura científica, pero entendiendo estos resultados como los obtenidos de la

totalidad de las muestras, no los resultados individuales. En cualquier caso su identidad permanecerá completamente confidencial y nunca formará parte de ninguna publicación.

OBTENCIÓN DE INFORMACIÓN ADICIONAL:

Usted puede contactar con el Dr. Aramburu o el Dr. González del Servicio de Reumatología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón si le surge cualquier duda sobre su participación en este proyecto o sobre sus derechos. En todo momento se pondrán los medios necesarios para facilitarle la información más adecuada.

DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO INFORMADO:

Yo, _____ (nombre del paciente)

He leído la información que se me ha entregado. He podido hacer preguntas sobre el proyecto.

He recibido suficiente información sobre el mismo. He hablado de ello con _____ (nombre del médico informante).

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirar mi consentimiento:

1. Cuando quiera.
2. Sin tener que dar explicaciones.
3. Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el proyecto:

FIRMA DEL PACIENTE: Nombre:

Fecha:

Yo, he explicado por completo los detalles relevantes de este proyecto al paciente y/o la persona autorizada a dar el consentimiento en su nombre.

FIRMA DEL MÉDICO INFORMANTE: Nombre:

Fecha:

Se entrega copia de este documento al paciente.

3. CUESTIONARIO BASDAI:

Por favor, marque con una X el recuadro que representa su respuesta (ejemplo)
Todas las preguntas se refieren a la última semana.



1) ¿Cómo describiría el grado global de fatiga / cansancio que ha experimentado?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Ausente

muy intensa

2) ¿Cómo describiría el grado global de dolor en cuello, espalda o caderas debido a su enfermedad?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Ausente

muy intenso

3) ¿Cómo describiría el grado global de dolor-hinchazón en otras articulaciones fuera de cuello, espalda o caderas?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Ausente

muy intenso

4) ¿Cómo describiría el grado global de malestar que ha tenido en zonas dolorosas al tacto o a la presión?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Ausente

muy intenso

5) ¿Cómo describiría el grado global de rigidez matutina que ha tenido al despertar?

0			3		5	6		8	9	0
---	--	--	---	--	---	---	--	---	---	---

Ausente

muy intensa

6) ¿Cuánto tiempo dura su rigidez matutina tras despertarse?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

0 horas

1 hora

2 horas o más

4. CUESTIONARIO BASFI:

A continuación se le indican una serie de actividades. Por favor, marque el número que mejor describa su situación EN LA ÚLTIMA SEMANA.

7) Ponerse los calcetines o medias sin la ayuda.

Fácil 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Imposible

8) Recoger un bolígrafo del suelo sin ayuda, inclinándose hacia adelante (doblando la cintura).

Fácil 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Imposible

9) Coger de una estantería un objeto situado por encima de su cabeza, sin ayuda.

Fácil 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Imposible

10) Levantarse de una silla sin apoyar las manos ni utilizar ninguna otra ayuda.

Fácil 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Imposible

11) Estar acostado sobre la espalda y levantarse del suelo sin ayuda.

Fácil 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Imposible

12) Estar a pie firme sin apoyarse en nada durante 10 minutos y no tener molestias.

Fácil 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Imposible

13) Subir 12 ó 15 escalones sin agarrarse al pasamanos ni usar bastón o muletas (poniendo un pie en cada escalón).

Fácil 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Imposible

14) Mirarse un hombro girando sólo el cuello (sin girar el cuerpo).

Fácil 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Imposible

15) Realizar actividades que supongan un esfuerzo físico como ejercicios de rehabilitación, trabajos de jardinería o deportes.

Fácil 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Imposible

16) Realizar actividades que requieran dedicación plena durante todo el día (en casa o en el trabajo).

Fácil 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Imposible

5. VALORES DE GIM EN POBLACIÓN GENERAL EN ESTUDIOS DE REFERENCIA:

. Mean far wall common carotid artery carotid intima-media thickness values from the AXA Study

Right common carotid artery						
Age, y/percentile	Male			Female		
	<30	31-40	41-50	<30	31-40	41-50
25th	0.39	0.42	0.46	0.39	0.42	0.44
50th	0.43	0.46	0.50	0.40	0.45	0.48
75th	0.48	0.50	0.57	0.43	0.49	0.53

Left common carotid artery						
Age, y/percentile	Male			Female		
	<30	31-40	41-50	<30	31-40	41-50
25th	0.42	0.44	0.50	0.30	0.44	0.46
50th	0.44	0.47	0.55	0.44	0.47	0.51
75th	0.49	0.57	0.61	0.47	0.51	0.57

Common carotid artery carotid intima-media thickness values from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis Study (Robyn L. McClelland, PhD, personal communication, January 2007)

Mean far wall–right

Age, y/percentile	White male				White female			
	45-54	55-64	65-74	75-84	45-54	55-64	65-74	75-84
25th	0.52	0.57	0.65	0.72	0.51	0.55	0.65	0.72
50th	0.62	0.68	0.77	0.83	0.58	0.65	0.75	0.83
75th	0.71	0.81	0.92	0.97	0.67	0.76	0.87	0.93

Mean far wall–left

Age, y/percentile	White male				White female			
	45-54	55-64	65-74	75-84	45-54	55-64	65-74	75-84
25th	0.54	0.57	0.67	0.71	0.50	0.55	0.63	0.70
50th	0.63	0.69	0.81	0.85	0.58	0.64	0.73	0.80
75th	0.78	0.82	0.95	1.00	0.67	0.75	0.85	0.94

BIBLIOGRAFÍA:

1. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. Rheumatology. Vol 2. 6ª edición. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2011.
2. Mau W, Zeidler H, Mau R, et al. Clinical features and prognosis of patients with possible ankylosing spondylitis: results of a 10-year follow-up. J Rheumatol 1988;15:1109-1114.
3. Oostveen J, Prevo R den Boer J, et al. Early detection of sacroiliitis on magnetic resonance imaging and subsequent development of sacroiliitis on plain radiography: a prospective, longitudinal study. J Rheumatol 1999;26: 1953-1958.
4. Rudwaleit M, Landewé R, van der Heijde D, et al. The development of Assessment of Spondyloarthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. Ann Rheum Dis 2009;68:777-783.
5. Kruithof E, Baeten D, Van den Bosch F, et al. Histological downregulation of inflammation and tissue remodeling of the synovial membrane in spondyloarthropathy. Ann Rheum Dis 2005;64:529-536.
6. Kruithof E, De Rycke L, Roth J, et al. Immunomodulatory effects of etanercept on peripheral joint synovitis in the spondylarthropathies. Arthritis Rheum 2005;52:3898-3909.
7. Capkin E, Karkucak M, Kiris A, Ismet Durmus, Karaman K et al. Anti-TNF alpha therapy may not improve arterial stiffness in patients with AS: a 24-week follow up. Rheumatology 2012;51:910-4.

8. Aranow C, Ginzler EM. Epidemiology of cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2000;9:166-9.
9. Wander A, van der Heijde D, Landewe R, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:1756-65.
10. Dougados M, Simo P, Braun J, Burgos-Vargas, et al. ASAS recommendations for collecting, analysing and reporting NSAID intake in clinical trials/epidemiological studies in axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011 Feb;70(2):249-51.
11. Creemers MC, Franssen MJ, Van't Hof MA, et al. Assessment of outcome in ankylosing spondylitis: a extended radiographic scoring system. *Ann Rheum Dis* 2005;64:127-129.
12. Braun J, Brand J, Listing J, et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with IFX: a randomised controlled multicentre trial. *Lancet* 2002; 359:1187-1193.
13. Van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, et al. Efficacy and safety of IFX in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum* 2005;52:582-591.
14. Braun J, Baraliakos X, Golden W, et al. Magnetic resonance imaging examinations of the spine in patients with ankylosing spondylitis, before and after successful therapy with IFX: evaluation of a new scoring system. *Arthritis Rheum* 2003;48:1126-1136.
15. Estadella C, Vázquez S y Oliveras A. Rigidez arterial y riesgo cardiovascular. *Hiper ten riesgo vasc*. 2010;27(5):203-210.
16. Denfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation*. 2007;115(10):1285-95.

17. Tousoulis D, Kampoli AM, Papageorgiou TN and Stefanidis C. The role of nitric oxide on endothelial function. *Current Vascular Pharmacology*. 2012; 10(1):4-18.
18. Katakami N, Kaneto H, Shimomura L. Carotid ultrasonography: A potent tool for better clinical practice in diagnosis of atherosclerosis in diabetic patients. *J Diabetes Invest* 2014;5:3-13.
19. Whal L. General principles of carotid Doppler ultrasonography. *Ultrasonography* 2014;33:11-17.
20. Kasliwal RR, Bansal M, Desai D et al. Carotid intima-media thickness: Current evidence, practices, and Indian experience. *Indian J Endocrinol Metab*. 2014; 18(1):13-22.
21. Intima media thickness, pulse wave velocity, and flow mediated dilation. Bruno RM, Bianchini E, Faita F et al. *Cardiovascular Ultrasound* 2014; 12:34.
22. Naredo E, Möller I, Gutierrez M, Bong A, et al. Multi-examiner reliability of automated radio frequency-based ultrasound measurements of common carotid intima-media thickness in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2011 Oct 50(10): 1860-4.
23. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, et al. 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. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008 Feb;21(2):93-111; quiz 89-90. PubMed PMID: 18261694. Epub 2008/02/12. eng.

24. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovasc Dis.* 2012;34(4):290-6. PubMed PMID: 23128470. Pubmed Central PMCID: 3760791. Epub 2012/11/07. eng.
25. Lindqvist E, Eberthardt K. Mortality in rheumatoid arthritis patients with disease onset in the 1980s. *Ann Rheum Dis* 1999;58:11-4.
26. Turesson C, Jarenros A, Jacobsson L. Increased incidence of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from a community based study. *Ann Rheum Dis* 2004;63:952
27. Lautermann. Ankylosing spondylitis-cardiac manifestations. *Clin Exp Rheumatol* 2002;20(Suppl):S11-5.
28. Lehtinen K. Mortality causes of death in 398 patients admitted to hospital with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1993;52:174-6.
29. Kaprove RE, Little AH, Graham DC, Rosen PS. Ankylosing spondylitis; survival in men with and without radiotherapy. *Arthritis Rheum* 1980;23:57-61.
30. Chou CH, Lin MC, Peng CL, Wu YC et al. A nationwide population-based retrospective cohort study: increased risk of acute coronary syndrome in patients with ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 2014;43(2):132-6.

31. Keller JJ, Hsu JL, Lin SM, Chou CC, Wang LH, Wang J et al. Increased risk of stroke among patients with ankylosing spondylitis: a population-based matched cohort study. *Rheumatol Int.* 2014; 34(2):255-63.
32. Szabo SM, Levy AR, Sumati Rao R, Kirbach SE et al. Increased risk of cardiovascular and cerebrovascular diseases in individuals with ankylosing spondylitis: a population-based study. *Arthritis Rheum.* 2001; 63(11):3294-304.
33. Brophy S, Cooksey R, Atkinson M, Zhou SM et al. No increased rate of acute myocardial infarction or stroke among patients with ankylosing spondylitis-a retrospective cohort study using routine data. *Semin Arthritis Rheum.* 2012 42(2):140-5.
34. Peters MJ, Visman I, Nielen MM, Van Dillen N et al. Ankylosing spondylitis: a risk factor for myocardial infarction? *Ann Rheum Dis* 69(3): 579-81.
35. Wright KA, Crowson CS, Michet CJ, Matteson EL. Time trends in incidence, clinical features and cardiovascular disease in ankylosing spondylitis over three decades: a population-based study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015;67(6):836-41.
36. Hollan I, Saatvedt K, Almdahl SM, Mikkelsen K, Mor R. Spodyloarthritis: a strong predictor of early coronary artery bypass grafting. *Scand J Rheumatol.* 2008; 37(1):18-22.
37. Han C, Robinson Dw Jr, Hackett MV, Paramore LC, Fraeman KH et al. Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2006;33:2167-72.
38. Bremander A, Petersson IF, Bergman S, Englund M. Population-based estimates of common comorbidities and cardiovascular disease in ankylosing spondylitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63(4):550-6.

39. Mathieu S, Gossec L, Dougados M, Soubrier M. Cardiovascular profile in ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(4):557-63.
40. Mathieu S, Pereira B, Soubrier M. cardiovascular events in ankylosing spondylitis: an updates meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;44(5):551-5.
41. Santos-Castañeda, Martín-Martínez, González-Juanetey, Llorca J et al. Cardiovascular morbidity and associated risk factor sin Spanish patients with chronic inflammatory rheumatic diseases attending rheumatology clinics: Baseline data of the CARMA Project. *Semin Arthritis Rheum*. 2015 44(6):618-26.
42. Papagoras C, Markatseli TE, Saougou I, Alamanos Y, Zikou AK et al. Cardiovascular risk profile in patients with spondyloarthritis. *Joint Bone Spine*. 2014;81(1):57-63.
43. Sundstrom B, Johansson G, Wallberg-Jonsson S. Modifiable cardiovascular risk factors in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 2014; 33(1):111-7.
44. Divecha H, Sattar N, Rumley A, Cherry L, Lowe G, Sturrock R. Cardiovascular risk parameters in men with ankylosing spondylitis in comparison with non-inflammatory control subjets: relevance of systemic inflammation. *Clin Sci* 2005; 109:171-6.
45. Papadakis JA, Sidiropoulos PI, Karvounaris SA, Vrentzos GE, Spanakis EK et al. High prevalence of metabolic syndrome and cardiovascular risk factors in men with ankylosing spondylitis on anti-TNF alpha treatment: correlation with disease activity. *Cli Exp Rheumatol*. 2009;27(2):292-8.

46. Semb AG, Kvien TK, De Micco DA, Fayyad R, Wu CC et al. Prediction of cardiovascular events in patients with ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis: role of lipoproteins in a high-risk population. *J Rheumatol.* 2012; 39(7):1433-40.
47. Heslinga SC, Van den Oever IA, Van Sijl AM et al. Cardiovascular risk management in patients with active Ankylosin Spondylitis: a detailed evaluation. *BMC Musculoskelet Disord.* 2015;16:80.
48. Peters MJ, van der Horst-Bruinsma IE, Dijkmans BA, Nurmohamed MT. Cardiovascular risk profile of patient with spondylarthropathies, particularly ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2004 34(3):585-92.
49. Kassi E, Pervinadou P, Kaltsas G, Chrousos G. Metabolic síndrome: Definitions and controversies. *BMC Med.* 2011;9:48.
50. Alberti K.G., Eckel R.H., Grundy S.M., Zimmet P.Z., Cleeman J.I., Donato K.A., Fruchart J.C., James W.P., Loria C.M., Smith S.C., et al. Harmonizing the metabolic syndrome: A joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention; national heart, lung, and blood institute; american heart association; world heart federation; international atherosclerosis society; and international association for the study of obesity. *Circulation.*2009;120:1640–1645.
51. Malesci D, Valentini G, The Mountain G. Metabolic syndrome in inflammatory rheumatic diseases. *Rheumatism.* 2006;58(3):169-76.
52. Kim JA, Montagni M, Kwang KK, Quon J. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms. *Circulation.* 2006;113(15):1888-904.

53. Cersosimo E, DeFronzo RA. Insulin resistance and endothelial dysfunction: the road map to cardiovascular diseases. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2006;22 (6):423-436.
54. Syngle A, Vohra K, Sharma A, Kaur I. Endothelial dysfunction in ankylosing spondylitis improves after tumor necrosis factor alpha blockade. *Clinical Rheumatology*. 2010;29(7)763-770.
55. Valente RL, Valente JM, de castro GR, Zimmermann AF, Fialho SC, Pereira IA. Subclinical atherosclerosis in ankylosing spondylitis: is there a role for inflammation?. *Rev Bras Reumatol* 2013; 5:377-81.
56. Ceccon FT, Azevedo VF, Engelhorn CA, Abdalla DS et al. Evaluation of sub-clinical atherosclerosis and levels of minimally modified LDL in patients with ankylosing spondylitis and its correlation with disease activity. *Rev bras Reumatol* 2013; 53:470-5.
57. Bodnár N, Kerekes G, Seres I, Paragh G, Kappelmayer J, Némethné ZG et al. Assessment of subclinical vascular disease associated with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2011. 38(4):723-9.
58. Mathieu S, Joly H, Baron G, Tournadre A et al. Trend towards increased arterial stiffness or intima-media thickness in ankylosing spondylitis patients without clinically evident cardiovascular disease. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:1203-7.
59. Skare TL, Verceze GC, Oliveira AA, Perreto S. Carotid intima-media thickness in spondyloarthritis patients. *Sao Paulo Med J*. 2013;131:100-5.
60. González-Juanetey C, Vasquez-Rodríguez TR, Miranda-Fillooy JA et al. The high prevalence of subclinical atherosclerosis in patients with ankylosing spondylitis without clinically evident cardiovascular disease. *Medicine (Baltimore)*. 2009;88(6):358-65.

61. Wheel-Gotor J, Corrales A, White R, Fuentevilla P et al. Atherosclerotic disease in axial spondyloarthritis: increased frequency of carotid plaques. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(3):315-20.
62. Choe JY, Lee MY, Rheem I, Rhee MY, Park SH et al. No differences of carotid intima-media thickness between young patients with ankylosing spondylitis and healthy controls. *Joint Bone Spine*. 2008;75(5):548-53.
63. Van der Horst-Bruinsma IE, Lems WF, Dijkmans BA. A systemic comparison of rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2009; 27 (4 Suppl55):S45-9.
64. Van Halm VP, Van Denderen JC, Peters MJ, Twisk JW et al. Increase disease activity is associated with a deteriorated lipid profile in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2006; 65 (11): 1473-7.
65. Berg IJ, Semb AG, van der Heijde D, Kvien TK et al. CRP and ASDAS are associated with future elevated arterial stiffness, a risk marker of cardiovascular disease in patients with ankylosing spondylitis: results after 5-year follow-up. *Ann Rheum Dis*. 2015; 74(8):1562-6.
66. Kearney PM, Patrono C, Godwin J et al. Do coxibs and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomized trials. *BMJ* 200;332:1302-8.
67. Roubille C, Richer V, Starnino T et al. The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis.

68. Garcia-Rodriguez LA, Hernández-Diaz S. Non-steroidal anti-inflammatory drugs as a trigger of clinical heart failure. *Epidemiology* 2003;14:240-6.
69. Braun J, Sieper J. Treatment of rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27:146-7.
70. Gratacós J, Col A, Filella X, R Sanmartí, Cañete J et al. Serum cytokines (IL-6, TNF-alpha, IL1 beta and IFN-gamma) in ankylosing spondylitis: a close correlation between serum IL-6 and disease activity and severity. *Br J Rheumatol.* 1994;33(10):927-31.
71. Zhan H, Park Y, Wu J, Chen X, Lee S et al. Role of TNF-alpha in vascular dysfunction. *Clin Sci (Lond).* 2009;116:219-230.
72. Dixon WG, Watson KD, Lunt M. Reduction in the incidence of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis who respond to anti-tumor necrosis factor alpha therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum* 2007;56:2905-12.
73. Van Eijk IC, de Vries MK, Levels JH et al. Improvement of lipid profile is accompanied by atheroprotective alterations in high-density lipoprotein composition upon tumor necrosis factor blockade: a prospective cohort study in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2009;60:1324-30.
74. Kadokami T, Frye C, Lemster B et al. Anti-tumor necrosis factor-alpha antibody limits heart failure in a transgenic model. *Circulation* 2001;104:1094-7.
75. Chung ES, Packer M, Lo KH et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of IFX, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-

alpha, in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart failure (ATTACH) trial. *Circulation*. 2003;107:3133-40.

76. Dixon WG, Watson KD, Lunt M, Hyrich KL, Silman AJ, Symmons DP. Reduction in the incidence of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis who respond to anti-tumor necrosis factor alpha therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum*. 2007;56:2905–12.

77. Casallo White S, Aragon T, Mark Sanchez F et al. IFX and acute myocardial infarction. *An Med Interna*. 2005;22(6):301-2.

78. Kumar A, Ghose T, Mendiratta N, Prajapati PK et al. Acute coronary syndrome caused by IFX in a patient with ankylosing spondylitis. *Int J Rheum Dis*. 2013;16(2):235-6.

79. Kiortsis DN, Mavridis AK, Vasakos S et al. Effects of IFX treatment on insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:765-6

80. Bozkirli ED, Bozkirli E, Yucel AE. Effects of IFX treatment in terms of cardiovascular risk and insulin resistance in ankylosing spondylitis patients. *Mod Rheumatol*. 2014; 24(2):335-9.

81. Genre F, Lopez-Mejías R, Miranda-Filloo JA et al. Adipokines, Biomarkers of Endothelial Activation and Metabolic Syndrome in Patients with Ankylosing Spondylitis. *BioMed Research International*. 2014;

82. Yazdani, Biuki B, Mueller T, Brezinskchek HP, Hermann J, Graninger W et al. Relapse of diabetes after interruption of chronic administration of anti-tumor necrosis factor-alpha antibody IFX: a case observation. *Diabetes Care*. 2006;29(7):1712-3.
83. Mathieu S, Dubost JJ, Tournadre A, Malochet-Guinamand S, Ristori JM et al. Effects of 14 weeks of TNF alpha blockade treatment on lipid profile in ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine*. 2010; 77(1):50-2.
84. Kiortsis DN, Mavridis AK, Filippatos TD, Vasakos S, Nikas SN et al. Effects of IFX treatment on lipoprotein profile in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2006 33(5):921-3.
85. Hmamouchi I, Roux C, Paternotte S, Kolta S, Dougados M et al. Early increase of abdominal adiposity in patients with spondyloarthritis receiving anti-tumor necrosis factor-alpha treatment. *J Rheumatol* 2014; 41(6):1112-7.
86. Spanakis E, Sidiropoulos P, Papadakis J, Ganotakis E, Katsikas G et al. Modest but sustained increase of serum high density lipoprotein cholesterol levels in patients with inflammatory arthritides treated with IFX. *J Rheumatol*. 2006;33(12):2440-6.
87. Van Eijk IC, de Vries MK, Levels JHM, Peters MJL, Huizer EE, Dijkmans AC et al. Improvement of lipid profile is accompanied by atheroprotective alterations in high-density lipoprotein composition upon tumor necrosis factor blockade: A protective cohort study in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2009; 60(5):1324-30.
88. of Sijl AM, van Eijk IC, Peters MJ, Serné EH, van der Horst-Bruinsma IE, Smulders YM. Tumor necrosis factor blocking agents and progression of subclinical atherosclerosis in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2015; 74(1):119-23.

89. Angel K, Provan SA, Fagerhol MK, Mowinckel P, Kvien TK et al. Effect of 1-year anti-TNF-alpha therapy on aortic stiffness, carotid atherosclerosis and calprotectin in inflammatory arthropathies: a controlled study. *Am J Hypertens*. 2012 Jun; 25 (6):644-50.
90. Capkin E, Kiris A, Karkucak M, Durmus I, Gokmen F, Cansu A et al. Investigation of effects of different treatment modalities on structural and functional vessel wall properties in patients with ankylosing spondylitis. *Join bone Spine*. 2011;78:378-82.
91. Ercan S, Goktepe F, Kisacik B, Pehlivan Y, Onat AM et al. Subclinical cardiovascular target organ damage manifestations of ankylosing spondylitis in young adult patients. *Mod Rheumatol* 2013;23(6):1063-8.
92. Grau M, Subirana I, Agis D, Ramos R, Basagana X, Marti R, et al. Carotid intima-media thickness in the Spanish population: reference ranges and association with cardiovascular risk factors. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2012 Dec;65(12):1086-93. PubMed PMID: 23021836. Epub 2012/10/02.
93. Denarié N, Gariépy J, Chironi G, Massonneau M et al. Distribution of ultrasonographically-assessed dimensions of common carotid arteries in healthy adults of both sexes. *Atherosclerosis* 2000. Feb; 148(2):297-302.
94. Lorenz MW, von Kegler S, Steinmetz H, Markus HS et al. Carotid intimamedia thickening indicates a higher vascular risk across a wide age range: protective data from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS) *Stroke*. 2006 Jan;37(1):87-92.
95. Allan PL, Mowbray PI, Lee AJ, Fowkes FG. Relationship between carotid intima-media thickness and symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease. The Edinburg Artery Study. *Stroke*. 1998 Feb;28(2):348-53.

96. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA et al. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group N Engl J Med. 1999 Jan 7;340 (1): 14-22.
97. Gepner AD, Youn R, Delaney JA, Tattersall MC et al. Comparison of coronary Artery Calcium Presence, Carotid Plaque Presence, and Carotid Intima-Media Thickness for Cardiovascular Disease Prediction in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. Circ Cardiovasc Imaging 2015 Jan;8(1).
98. Howard G, Sharrett AR, Heiss G, et al. Carotid artery intimal-medial thickness distribution in general populations as evaluated by B-mode ultrasound. ARIC investigators. Stroke. 1993 Sep; 24(9):1297-304.
99. Kim HJ, Kim MJ, Lee CK et al. Effects of Methotrexate on Carotid Intima-media Thickness in Patients with Rheumatoid Arthritis. J Korean Med Sci 2015 Nov; 30(11): 1589-96.
100. Rueda-Gotor J, Llorca J, Corrales A et al. Carotid ultrasound in the cardiovascular risk stratification of patients with ankylosing spondylitis: results of a population-based study. Clin Exp Rheumatol 2016 Sept-Oct; 34 (5): 885-892.
101. Baena Díez JM, del Val García JL, Tomás Pelegrina J et al. Cardiovascular Disease Epidemiology and Risk Factors in Primary Care. Revista Española de Cardiología 2005 April; 58(4):367-373.
102. Gil Montalbán E, Zorrilla Torras B, Ortiz Marrón H et al. Prevalence of DM and cardiovascular risk factors in the adult population of the autonomous región of Madrid (Spain): the PREDIMERC study. Gac Sanit. 2010 may-Jun; 24(3): 233-40.
103. Gabriel R, Alonso M, Segura A et al. Prevalence, geographic distribution and geographic variability of major cardiovascular risk factors in Spain. Pooled analysis of

data from population-based epidemiological studies: the ERICE Study. *Rev Esp Cardiol.* 2008 Oct; 61(10): 1030-40.

104. Martín Escudero J.C, Simal Blanco F, Carretero Ares J, et al. Prevalence, degree of detection, treatment and control of arterial hypertension in the general population. Hortega study. *Hipertensión y Riesgo Vascular* 2003; 20(4): 148-154.

105. Mathieu S, Pereira B, Couderc M, Rabois E, Dubost JJ and Soubrier M. No significant changes in arterial stiffness in patients with ankylosing spondylitis after tumour necrosis factor alpha blockade treatment for 6 and 12 months. *Rheumatology* 2013;52:204-9.

106. Kanters SD, Algra A, van Leeuwen MS et al. Reproducibility of in vivo carotid intima-media thickness measurements: a review. *Stroke.* 1997 Mar; 28(3): 665-71.

107. Crouse Jr, III, Tan R, Espeland MA et al. Associations of extra-cranial carotid atherosclerosis progression with coronary status and risk factors in patients with and without coronary artery disease. *Circulation.* 2002; 106:2061-6.