

RESUMEN EN INGLÉS 1

1.-INTRODUCCIÓN

1.1.- Impacto de la enfermedad cardiovascular sobre la morbimortalidad en la artritis reumatoide (AR)	8
1.2.- Patogenia de la arteriosclerosis acelerada en la AR	11
1.2.1.- Mecanismos inflamatorios de la formación de la placa de ateroma	13
1.2.2.- Efectos metabólicos y vasculares de la inflamación sistémica en la AR	19
1.2.2.1.- Disfunción endotelial	21
1.2.2.2.- Linfocitos T CD4+/CD28-	23
1.2.2.3.- Hemostasia	24
1.2.3.- Factores de riesgo vascular clásicos	25
1.2.3.1.- Hipertensión arterial	25
1.2.3.2.- Hábito tabáquico	25
1.2.3.3.- Obesidad	26
1.2.3.4.- Dislipemia	26
1.2.3.5.- Resistencia a la insulina	28
1.2.4.- Nuevos factores de riesgo vascular	30
1.2.4.1.- Homocisteína	30
1.2.4.2.- Lipoproteína(a)	31
1.2.4.3.- Fibrinógeno	31
1.2.4.4.- Microalbuminuria	32
1.2.4.5.- Estrés oxidativo	32
1.2.4.6.- Péptido natriurético tipo B	32
1.2.5.- Efecto de los fármacos antirreumáticos sobre la enfermedad vascular	35
1.2.5.1.- Antiinflamatorios no esteroideos (AINE's)	35
1.2.5.2.- Esteroides	35
1.2.5.3.- Fármacos modificadores de la enfermedad (FAME)	36
1.2.5.3.1.- Metotrexate	36
1.2.5.3.2.-Otros fármacos modificadores de la enfermedad	36

1.2.5.4.- AntiTNF α	37
1.2.5.4.1.- AntiTNF α y su implicación en la insuficiencia cardíaca avanzada	39
1.2.5.4.2.- Efecto beneficioso de los antiTNF α en la disfunción endotelial	39
1.2.5.4.3.- Cambios de perfil lipídico proaterogénico por los antiTNF α	39
1.2.5.4.4.- Disminución de la resistencia a la insulina tras tratamiento con antiTNF α	40
1.2.6.- Efecto antiinflamatorio de las estatinas en la AR	40
1.3.-Concepto de arteriosclerosis subclínica. Importancia de su diagnóstico precoz en la predicción del riesgo vascular	41
1.4.- Métodos de diagnóstico de arteriosclerosis subclínica	43
1.4.1.- Índice tobillo-brazo	43
1.4.2.- Ecografía carotídea	45
1.4.3.- Cuantificación de calcio coronario por tomografía axial computerizada	47
1.5.-Investigación de la arteriosclerosis subclínica en la AR	50
1.5.1.- Enfermedad vascular periférica	50
1.5.2.- Enfermedad carotídea	50
1.5.3.- Enfermedad coronaria	53
1.5.4.- Alteraciones electrocardiográficas	54
2.- HIPÓTESIS	
2.1.- Fundamentos	57
2.2.- Hipótesis de trabajo	59
3.- OBJETIVOS	
3.1.- Objetivo general	61
3.2.- Objetivos específicos	61
4.- PACIENTES Y MÉTODOS	
4.1.- Diseño y ámbito del estudio	63
4.2.- Pacientes	64

4.2.1.- Casos	64
4.2.1.1.- Criterios de inclusión	64
4.2.1.2.- Criterios de exclusión	64
4.2.2.- Controles	64
4.2.2.1.- Criterios de inclusión	64
4.2.2.2.- Criterios de exclusión	65
4.3.- Metodología	66
4.3.1.- Protocolo del estudio	66
4.3.2.- Variables clínicas	67
4.3.2.1.- Variables relacionadas con los factores de riesgo vascular	67
4.3.2.2.- Variables relacionadas con la enfermedad reumatológica	68
4.3.2.3.- Variables determinadas mediante evaluación clínica	69
4.3.3.- Determinaciones analíticas	70
4.3.4.- Variables calculadas	71
4.3.5.- Estudio de la enfermedad vascular periférica: Índice tobillo-brazo	72
4.3.5.1.- Protocolo de la prueba	72
4.3.5.2.- Variables determinadas mediante el Índice tobillo-brazo	73
4.3.6.- Estudio de la enfermedad vascular carotídea: ecografía carotídea	74
4.3.6.1.- Protocolo de la prueba	74
4.3.6.2.- Variables obtenidas mediante la ecografía carotídea	75
4.3.7.- Estudio de la enfermedad vascular coronaria: cuantificación calcio coronario por tomografía axial computerizada	80
4.3.7.1.- Protocolo de la prueba	80
4.3.7.2.- Variables obtenidas mediante la tomografía axial computerizada	81
4.4.- Análisis estadístico	83
4.5.- Consideraciones éticas y financiación	84
5.- RESULTADOS	
5.1.- Muestra de pacientes con AR	86
5.1.1.- Variables demográficas	86
5.1.2.- Evolución y severidad de la AR	86

5.1.3.- Tratamientos utilizados para la AR	88
5.1.3.1.- Analgésicos y antiinflamatorios	88
5.1.3.2.- Fármacos antiTNF α	90
5.1.3.3.- Fármacos modificadores de la enfermedad	92
5.2.- Comparación con el grupo control	94
5.2.1.- Variables demográficas	95
5.2.2.- Factores de riesgo vascular	95
5.2.2.1.- Obesidad	95
5.2.2.2.- Tabaquismo	97
5.2.2.3.- Hipertensión arterial y frecuencia cardíaca	98
5.2.2.4.- Diabetes mellitas	99
5.2.2.5.- Dislipemia	100
5.2.2.6.- Antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular	101
5.2.3.- Función renal	101
5.2.4.- Parámetros inflamatorios	102
5.2.5.- Factor reumatoide	103
5.2.6.- Homocisteína y NTproBNP	103
5.2.7.- Estimación del riesgo vascular global	103
5.3.- Presencia de enfermedad vascular subclínica en ambos grupos	104
5.3.1.- Medición del Índice tobillo-brazo (ITB)	104
5.3.2.- Ecografía carotídea	105
5.3.2.1.- Medición del grosor íntima-media (GIM)	105
5.3.2.2.- Presencia de placas de ateroma	106
5.3.3.- Cuantificación del calcio coronario por tomografía axial computerizada	108
5.3.4.- Alteraciones electrocardiográficas	109
5.4.- Correlación y concordancia entre las diferentes técnicas vasculares	111
5.4.1.- Correlaciones	111
5.4.1.1.- Correlación del ITB medio con el GIM medio y máximo	111
5.4.1.2.- Correlación del ITB medio con la cuantificación del calcio coronario por volumen y superficie	111
5.4.1.3.- Correlación del ITB menor con el GIM medio y máximo	112
5.4.1.4.- Correlación del ITB menor con la cuantificación del calcio coronario por volumen y superficie	113
5.4.1.5.- Correlación del GIM medio con la cuantificación del calcio coronario por volumen y superficie	114
5.4.1.6.- Correlación del GIM máximo con la cuantificación del calcio por volumen y superficie	115

5.4.2.- Concordancia de la afectación vascular entre territorios	116
5.5.- Determinantes de la presencia de enfermedad vascular subclínica	120
5.5.1- Efecto del sexo	120
5.5.1.1.- Efecto del sexo sobre el ITB	120
5.5.1.2.- Efecto del sexo sobre el GIM	121
5.5.1.3.- Efecto del sexo sobre la cuantificación del calcio coronario	122
5.5.2.- Relación con la edad	123
5.5.2.1.- Efecto de la edad sobre el ITB	123
5.5.2.2.- Efecto de la edad sobre el GIM	123
5.5.2.3.- Efecto de la edad sobre la cuantificación del calcio coronario	124
5.5.3.- Obesidad general y central	125
5.5.4.- Antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular	126
5.5.5.- Hábito tabáquico	126
5.5.6.- Hipertensión arterial	127
5.5.7.- Diabetes mellitus	128
5.5.8.- Hipercolesterolemia	130
5.5.9.- Función renal	132
5.5.10.-Parámetros inflamatorios	132
5.5.11.-Homocisteína y NTproBNP	133
5.6.- Relación de las características específicas de la AR con la enfermedad vascular subclínica	135
5.6.1.- Tiempo de evolución evolución y actividad de la AR	135
5.6.2.- Marcadores analíticos de inflamación	136
5.6.3.- Relación entre la enfermedad vascular subclínica y el tratamiento farmacológico	137
5.6.3.1.- Analgésicos y AINE's	137
5.6.3.2.- Esteroides	137
5.6.3.3.- AntiTNF α	138
5.6.3.4.- Fármacos modificadores de la enfermedad	138

6.-DISCUSIÓN	
6.1.- Composición y representatividad de la muestra	141
6.1.1.- Características demográficas en ambos grupos	141
6.1.2.- Características específicas de los pacientes con AR	141
6.2.- Prevalencia de factores de riesgo clásicos	145
6.3.- Frecuencia de enfermedad vascular subclínica	148
6.3.1.- Enfermedad vascular subclínica periférica	148
6.3.2.- Enfermedad vascular subclínica carotídea	149
6.3.3.- Enfermedad vascular subclínica coronaria	151
6.3.3.1.- Cuantificación de calcio coronario por TAC	151
6.3.3.2.- Alteraciones electrocardiográficas	152
6.4.- Grado de correlación y concordancia entre las diferentes técnicas vasculares	153
6.5.- Factores de riesgo vascular clásicos como determinantes de enfermedad vascular subclínica en ambos grupos	156
6.6.- Factores relacionados con la AR	159
6.6.1.- Variables clínicas y parámetros analíticos	159
6.6.2.- Influencia de los fármacos	160
7.- CONCLUSIONES	163
8.- BIBLIOGRAFÍA	166
9.- ANEXO 1: Documentación de información al paciente y consentimiento informado	186
10.- ANEXO 2: Cuestionario de factores de riesgo vascular	190
11.- ANEXO 3: Cuestionario de enfermedad reumatológica	193
12. - ANEXO 4: Abreviaturas	195