



Universidad  
de Alcalá

COMISIÓN DE ESTUDIOS OFICIALES  
DE POSGRADO Y DOCTORADO

ACTA DE EVALUACIÓN DE LA TESIS DOCTORAL

Año académico 2016/17

DOCTORANDO: ABDELKADER ABU-SNEIMEH, AFNAN

PROGRAMA DE DOCTORADO: D420 CIENCIAS DE LA SALUD  
DEPARTAMENTO DE: Cirugía, Ciencias Médicas y Sociales  
TITULACIÓN DE DOCTOR EN: DOCTOR/A POR LA UNIVERSIDAD DE ALCALÁ

En el día de hoy 30/06/17, reunido el tribunal de evaluación nombrado por la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado de la Universidad y constituido por los miembros que suscriben la presente Acta, el aspirante defendió su Tesis Doctoral, elaborada bajo la dirección de FELIPE SAINZ GONZÁLEZ // NATALIO A. GARCÍA HONDUVILLA.

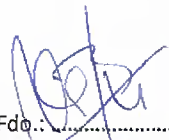
Sobre el siguiente tema: *ARTERIOSCLEROSIS SUBCLÍNICA Y DISFUNCIÓN ENDOTELIAL EN PACIENTES CON ESPONDILOARTROPATÍA*

Finalizada la defensa y discusión de la tesis, el tribunal acordó otorgar la CALIFICACIÓN GLOBAL<sup>1</sup> de (no apto, aprobado, notable y sobresaliente): SOBRESALIENTE

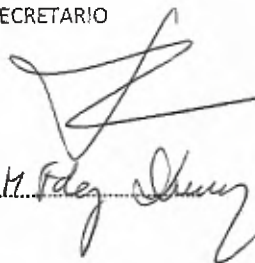
Alcalá de Henares, 30 de Junio de 2017

UNIVERSIDAD DE ALCALÁ, PATRIMONIO DE LA HUMANIDAD

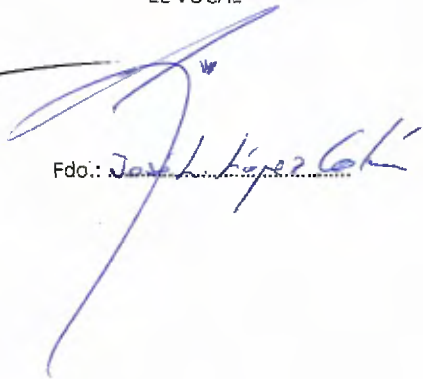
EL PRESIDENTE

  
Fdo.: .....  
Juho Cepin

EL SECRETARIO

  
Fdo.: M. Pelayo

EL VOCAL

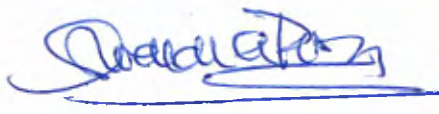
  
Fdo.: José L. López Col

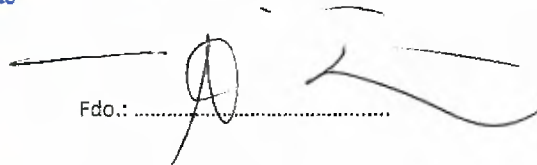
Con fecha 24 de Junio de 2017 la Comisión Delegada de la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado, a la vista de los votos emitidos de manera anónima por el tribunal que ha juzgado la tesis, resuelve:

- Conceder la Mención de "Cum Laude"
- No conceder la Mención de "Cum Laude"

FIRMA DEL ALUMNO,

La Secretaria de la Comisión Delegada

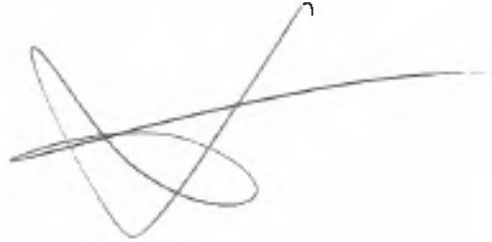


  
Fdo.: .....

<sup>1</sup> La calificación podrá ser "no apto" "aprobado" "notable" y "sobresaliente". El tribunal podrá otorgar la mención de "cum laude" si la calificación global es de sobresaliente y se emite en tal sentido el voto secreto positivo por unanimidad.

INCIDENCIAS / OBSERVACIONES:

Se produce sustitución de D Carlos Julián Ortega  
por D Juan Luis López Colomé.



M. Félix Olvera



Universidad  
de Alcalá

COMISIÓN DE ESTUDIOS OFICIALES  
DE POSGRADO Y DOCTORADO

En aplicación del art. 14.7 del RD. 99/2011 y el art. 14 del Reglamento de Elaboración, Autorización y Defensa de la Tesis Doctoral, la Comisión Delegada de la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado, en sesión pública de fecha 24 de julio, procedió al escrutinio de los votos emitidos por los miembros del tribunal de la tesis defendida por *ABDELKADER ABU-SNEIMEH, AFNAN*, el día 30 de junio de 2017, titulada *ARTERIOSCLEROSIS SUBCLÍNICA Y DISFUNCIÓN ENDOTELIAL EN PACIENTES CON ESPONDILOARTROPATÍA*, para determinar, si a la misma, se le concede la mención "cum laude", arrojando como resultado el voto favorable de todos los miembros del tribunal.

Por lo tanto, la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado resuelve otorgar a dicha tesis la

***MENCIÓN "CUM LAUDE"***

Alcalá de Henares, 27 julio de 2017  
EL PRESIDENTE DE LA COMISIÓN DE ESTUDIOS  
OFICIALES DE POSGRADO Y DOCTORADO



Firmado digitalmente por VELASCO  
PEREZ JUAN RAMON - DNI  
03087239H  
Fecha: 2017.07.28 11:09:24 -06'00'

Juan Ramón Velasco Pérez

**Copia por e-mail a:**

Doctorando: ABDELKADER ABU-SNEIMEH, AFNAN

Secretario del Tribunal: MANUEL FERNÁNDEZ DOMÍNGUEZ. CEU

Directores de Tesis: FELIPE SAINZ GONZÁLEZ // NATALIO A. GARCÍA HONDUVILLA



DILIGENCIA DE DEPÓSITO DE TESIS.

Comprobado que el expediente académico de D./D<sup>a</sup> \_\_\_\_\_  
reúne los requisitos exigidos para la presentación de la Tesis, de acuerdo a la normativa vigente, y habiendo  
presentado la misma en formato:  soporte electrónico  impreso en papel, para el depósito de la  
misma, en el Servicio de Estudios Oficiales de Posgrado, con el nº de páginas: \_\_\_\_\_ se procede, con  
fecha de hoy a registrar el depósito de la tesis.

Alcalá de Henares a \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20 \_\_\_\_

Fdo. El Funcionario



Universidad de Alcalá

Facultad de Medicina

Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud

TESIS DOCTORAL

**ARTERIOSCLEROSIS SUBCLÍNICA  
Y DISFUNCIÓN ENDOTELIAL EN  
PACIENTES CON ESPONDILOARTROPATÍA**

**AFNAN ABDELKADER ABU-SNEIMEH**

**Directores**

Felipe Sainz González  
Natalio García Honduvilla

Madrid, 2017





# Universidad de Alcalá

**Facultad de Medicina**

**Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud**

**ARTERIOSCLEROSIS SUBCLÍNICA Y  
DISFUNCIÓN ENDOTELIAL EN PACIENTES CON  
ESPONDILOARTROPATÍA**

**Tesis Doctoral**

**Afnan Abdelkader Abu-Sneimeh**

**Directores:**

**Felipe Sainz González**

**Natalio García Honduvilla**

**Madrid, 2017**





Universidad  
de Alcalá

FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA  
SALUD  
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA, CIENCIAS  
MÉDICAS Y SOCIALES  
Campus Universitario  
Ctra. Madrid-Barcelona, Km. 33,600  
E-28871 Alcalá de Henares (Madrid)  
Tel. 91 885 4881-4539  
Fax: 91 885 4714  
E-mail: dpto.cirumedsoc@uah.es

**D. FELIPE SAINZ GONZÁLEZ**, Jefe de Servicio de Angiología y Cirugía Vasculardel Hospital Universitario Central de la Defensa Gómez Ulla

Y

**D. NATALIO GARCÍA HONDUVILLA**, Profesor Titular de Universidad del Departamento de Medicina y Especialidades Médicas de la Universidad de Alcalá

Como Directores de la presente Tesis Doctoral,

#### CERTIFICAN

Que el trabajo titulado "ARTERIOSCLEROSIS SUBCLÍNICA Y DISFUNCIÓN ENDOTELIAL EN PACIENTES CON ESPONDILOARTROPATÍA" realizado por **Dña. Afnan Abdelkader Abu-Sneimeh**, reúne los requisitos metodológicos y valor científico adecuados para ser presentado y defendido para optar al grado de Doctor por la Universidad de Alcalá.

Y para que así conste, se expide el presente certificado en Alcalá de Henares, a seis de abril de dos mil diecisiete.







Universidad  
de Alcalá

FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA  
SALUD  
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA, CIENCIAS  
MÉDICAS Y SOCIALES  
Campus Universitario  
Ctra. Madrid-Barcelona, Km. 33,600  
E-28871 Alcalá de Henares (Madrid)  
Tel. 91 885 4881-4539  
Fax: 91 885 4714  
E-mail: dpto.cirumedsoc@uah.es

**D. FERNANDO NOGUERALES FRAGUAS**, Catedrático de Cirugía y Director del Departamento de Cirugía, Ciencias Médicas y Sociales de la Universidad de Alcalá

#### CERTIFICA

Que el trabajo presentado por **Dña. Afnan Abdelkader Abu-Sneimeh** titulado "ARTERIOSCLEROSIS SUBCLÍNICA Y DISFUNCIÓN ENDOTELIAL EN PACIENTES CON ESPONDILOARTROPATÍA" ha sido realizado en el Departamento de Cirugía, Ciencias Médicas y Sociales y reúne los requisitos científicos de originalidad y rigor metodológicos suficientes para poder ser presentado como tesis doctoral ante el tribunal que corresponda.

Y para que así conste, se expide el presente certificado en Alcalá de Henares, a seis de abril de dos mil diecisiete.





*A mi hermana Safá,  
siempre conmigo*

“El conocimiento de cualquier cosa, dado que todas las cosas tienen causas, no es adquirido o completo a menos que sea conocido por sus causas”

*Avicena (980-1037)*

“La ciencia, a pesar de sus progresos increíbles, no puede ni podrá nunca explicarlo todo... Las rayas fronterizas del saber, por muy lejos que se eleven, tendrán siempre delante un infinito mundo de misterio”

*Gregorio Marañón (1887-1960)*

## **AGRADECIMIENTOS**

A mi director, el Dr. Felipe Sainz González, por animarme a realizar esta tesis, por su disponibilidad y estímulo constante y, sobre todo, por su confianza.

A mi codirector, el Dr. Natalio García Honduvilla, por su apoyo durante la realización de este trabajo.

A la Dra. Ofelia Carrión, por introducir el protocolo de estudio de la arteriosclerosis subclínica en la práctica habitual de nuestro servicio, por su cariño y sus sabios consejos.

A la Dra. Paloma García De La Peña, por acercarme al paciente reumatológico y por su infatigable empeño en el trabajo en equipo de nuestros respectivos servicios.

A mi hermana Rasha por sus valiosísimas aportaciones y su ayuda para que pudiese terminar esta tesis, por animarme siempre a continuar.

A Casandra Jiménez, por facilitarme la recogida de datos y, especialmente, por su afecto y amistad.

A los Dres. Francisco Aramburu, Jorge González, y Enrique Calvo, por su inestimable colaboración y ayuda.

A la Dra. María Jesús García de Yébenes por su asesoramiento estadístico.

A los pacientes, que dan sentido a este trabajo y son el principio y el fin de nuestra profesión.

A Maite Capilla y Lola Ballesteros, por su integridad y valentía.

A Emilio Redondo Del Olmo, por su apoyo incondicional en momentos difíciles que jamás olvidaré.

A mis hermanos Rasha, Hassan y Samah, y a mi amiga Leticia, por su apoyo incondicional y por creer siempre en mí.

A mis padres, Hedaya y Abdelkader, por haberme inculcado desde muy pequeña los valores del esfuerzo y el sacrificio. A ellos les debo haber llegado hasta aquí.

# INDICE

<b>ABREVIATURAS</b> .....	<b>16</b>
<b>RESUMEN</b> .....	<b>20</b>
<b>1. INTRODUCCION</b> .....	<b>28</b>
1.1. EPIDEMIOLOGÍA E IMPACTO GENERAL.....	29
1.2. ETIOPATOGENIA DE LA ARTERIOSCLEROSIS.....	32
1.2.1. <i>El endotelio</i> .....	34
1.2.2. <i>Disfunción endotelial</i> .....	36
1.2.3. <i>La placa de ateroma</i> .....	39
1.2.3.1. Hemodinámica – estrés biomecánico.....	39
1.2.3.2. Desarrollo de la lesión arteriosclerótica.....	40
1.2.3.3. Transporte reverso de colesterol.....	41
1.2.3.4. Progresión de la placa.....	41
1.2.3.5. Placa vulnerable.....	42
1.2.3.6. Rotura o complicación de la placa.....	43
1.2.4. <i>Inflamación y arterioesclerosis</i> .....	44
1.3. ESPONDILOARTROPATÍAS Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR.....	47
1.3.1. <i>Espondiloartropatías</i> .....	47
1.3.1.1. Patogenia de las espondiloartropatías.....	48
1.3.1.2. Manifestaciones clínicas de las espondiloartropatías.....	49
1.3.1.3. Clasificación de las espondiloartropatías.....	50
1.3.1.4. Diagnóstico de espondilitis anquilosante.....	52
1.3.1.5. Diagnóstico de artritis psoriásica.....	53
1.3.1.6. Medición de la actividad en la espondilitis anquilosante y la artritis psoriásica.....	54
1.3.2. <i>Morbimortalidad cardiovascular en las espondiloartropatías</i> .....	55
1.3.3. <i>La inflamación crónica de las espondiloartropatías y la arteriosclerosis</i> .....	58
1.3.4. <i>Los factores de riesgo cardiovascular en la espondilitis anquilosante y                 la artritis psoriásica</i> .....	60
1.3.4.1. Tabaquismo.....	60
1.3.4.2. Lípidos.....	61
1.3.4.3. Hipertensión arterial.....	61
1.3.4.4. Diabetes Mellitus.....	62
1.3.4.5. Índice de masa corporal.....	62
1.3.4.6. Hiperhomocisteinemia.....	62
1.3.4.7. Vitamina D.....	65
1.3.5. <i>Efecto de los fármacos antireumáticos sobre la arteriosclerosis</i> .....	66
1.3.5.1. Antiinflamatorios no esteroideos.....	66
1.3.5.2. Corticoides.....	67

1.3.5.3. Fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) .....	68
1.3.5.4. Fármacos inhibidores del TNF $\alpha$ .....	68
<b>1.4. ARTERIOSCLEROSIS SUBCLÍNICA .....</b>	<b>69</b>
1.4.1. <i>Diagnóstico no invasivo de la arteriosclerosis subclínica</i> .....	73
1.4.1.1. Índice de presión tobillo-brazo .....	73
1.4.1.2. Ecografía carotídea .....	74
1.4.1.3. Vasodilatación mediada por flujo .....	77
1.4.1.4. Cuantificación del calcio parietal coronario .....	80
1.4.1.5. Rigidez arterial .....	82
<b>1.5. ARTERIOSCLEROSIS SUBCLÍNICA EN LA ESPONDILITIS ANQUILOSANTE Y LA ARTRITIS PSORIÁSICA .....</b>	<b>83</b>
1.5.1. <i>Estudio de la enfermedad carotídea</i> .....	84
1.5.2. <i>Estudio de la función endotelial</i> .....	85
1.5.3. <i>Diagnóstico de enfermedad arterial periférica</i> .....	86
<b>2. JUSTIFICACIÓN .....</b>	<b>88</b>
<b>3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS .....</b>	<b>91</b>
3.1. HIPÓTESIS .....	92
3.2. OBJETIVOS .....	92
<b>4. PACIENTES Y MÉTODOS .....</b>	<b>92</b>
4.1. DISEÑO Y ÁMBITO DEL ESTUDIO .....	94
4.2. PACIENTES .....	94
4.2.1. <i>Criterios de inclusión</i> .....	94
4.2.2. <i>Criterios de exclusión</i> .....	94
4.2.3. <i>Muestreo</i> .....	95
4.2.4. <i>Consideraciones éticas</i> .....	95
4.3. METODOLOGÍA .....	96
4.3.1. <i>Fuentes de información</i> .....	96
4.3.2. <i>Mediciones y variables</i> .....	96
4.3.3. <i>Técnicas y protocolo del estudio vascular</i> .....	99
4.3.3.1. Eco-doppler carotídeo .....	99
4.3.3.2. Estudio no invasivo de la función endotelial .....	105
4.3.3.3. Índice tobillo-brazo (ITB) .....	106
4.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	107
<b>5. RESULTADOS .....</b>	<b>109</b>
5.1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA Y FRECUENCIA DE FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR .....	110
5.2. ASOCIACIÓN ENTRE VARIABLES DE RESULTADO Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES .....	121
5.2.1. <i>Grosor íntima-media patológico</i> .....	121



5.2.2. Placas de ateroma.....	122
5.2.3. Disfunción endotelial .....	124
5.2.4. Índice tobillo-brazo patológico.....	125
5.3. DETERMINANTES BASALES DE LA AFECTACIÓN VASCULAR .....	127
5.3.1. Grosor íntima-media patológico.....	127
5.3.2. Placas de ateroma.....	128
5.3.3. Disfunción endotelial .....	128
5.3.4. Índice tobillo-brazo patológico.....	130
<b>6. DISCUSION.....</b>	<b>131</b>
6.1. RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON ESPONDILOARTROPATÍA .....	132
6.2. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y ESPECÍFICAS.....	133
6.3. PREVALENCIA DE LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR CLÁSICOS.....	136
6.4. HOMOCISTEÍNA.....	138
6.5. ENFERMEDAD CAROTÍDEA SUBCLÍNICA .....	142
6.6. DISFUNCIÓN ENDOTELIAL.....	146
6.7. ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA.....	150
<b>7. CONCLUSIONES .....</b>	<b>152</b>
<b>8. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>154</b>

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Mecanismos de acción de la PCR sobre la inducción de aterogénesis.....	46
Tabla 2. Estudios de mortalidad en EA .....	56
Tabla 3. Características de los métodos diagnósticos en arteriosclerosis subclínica .....	71
Tabla 4. Criterios diagnósticos de la estenosis de la arteria carótida interna .....	104
Tabla 5. Características clínicas y sociodemográficas.....	111
Tabla 6. Tratamientos .....	113
Tabla 7. Características angiodinámicas .....	116
Tabla 8. Variables de resultado: afectación vascular .....	117
Tabla 9. Características diferenciales entre las dos enfermedades reumáticas .....	119
Tabla 10. Asociación entre GIM patológico y características clínicas.....	121
Tabla 11. Asociación entre placas de ateroma y características clínicas .....	123
Tabla 12. Asociación entre disfunción endotelial y características clínicas .....	124
Tabla 13. Asociación entre el ITB patológico y las características clínicas .....	126
Tabla 14. Determinantes del grosor íntima-media patológico.....	127
Tabla 15. Determinantes de la aparición de placas de ateroma .....	128
Tabla 16. Determinantes de la disfunción endotelial.....	130
Tabla 17. Determinantes del índice tobillo-brazo patológico.....	130
Tabla 18. Prevalencia de FRCV en pacientes con EA en distintos estudios .....	137
Tabla 19. Prevalencia de FRCV en pacientes con APs en distintos estudios .....	138
Tabla 20. GIM carotídeo medio en pacientes con EA en diferentes estudios.....	143
Tabla 21. GIM carotídeo medio en pacientes con APs en diferentes estudios.....	143
Tabla 22. VDMF en pacientes con EA y APs en diferentes estudios.....	147

## INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Tasas brutas de mortalidad por 100.000 habitantes según causa de muerte y sexo en el año 2014 .....	30
Figura 2. Mortalidad por enfermedades del sistema circulatorio según sexo 1990-2014.....	31
Figura 3. Activación frente a “pasivización” endotelial. ....	38
Figura 4. Mortalidad por todas las causas y mortalidad por ECV según el ITB.....	74
Figura 5. GIM en la arteria carótida común en el plano longitudinal (A). Placa de ateroma con calcificación focal en la arteria carótida común (B) .....	75
Figura 6. Calcificación de la arteria descendente anterior en el TC coronario.....	82
Figura 7. Medición del GIM .....	101
Figura 8. Placa de ateroma en la arteria carótida común .....	102
Figura 9. Medición automática del ITB.....	107
Figura 10. Frecuencia de factores de riesgo clásicos .....	114
Figura 11. Frecuencia de los distintos tratamientos utilizados.....	115
Figura 12. Niveles de homocisteína .....	115
Figura 13. Distribución de la disfunción endotelial, mediante VDMF en la arteria humeral.....	118
Figura 14. Distribución de las variables de afectación vascular.....	118

## **ABREVIATURAS**

25-OHD: 25-hidroxivitamina D  
AAS: ácido acetil salicílico  
ACC: arteria carótida común  
ACE: arteria carótida externa  
ACI: arteria carótida interna  
ACV: accidente cerebrovascular  
AIC: Aikaike  
AINES: antiinflamatorios no esteroideos  
Apo A-I: apolipoproteína A-I  
APs: artritis psoriásica  
AR: artritis reumatoide  
ARNm: ácido ribonucleico mensajero  
ASAS: Ankylosing Spondylitis Assessment Study  
ASDAS: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score  
BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index  
BIC: Bayesiana  
CAM: moléculas de adhesión  
CARMA: CARdiovascular in rheuMATology  
CASPAR: Classification of Psoriatic Arthritis  
CDVNI: Capítulo de Diagnóstico Vascular No Invasivo  
CML: células del músculo liso  
CPDAI: Composite Psoriatic Disease Activity Index  
DE: desviación estándar  
DL: dislipemia  
DM: diabetes mellitus  
EA: espondilitis anquilosante  
EAP: enfermedad arterial periférica  
ECA: enzima convertidora de la angiotensina  
ECV: enfermedad cardiovascular  
EspA: espondiloartropatía o espondiloartritis

ESSG: European Spondyloarthritis Study Group  
EULAR: European League against Rheumatism  
FAME: fármacos modificadores de enfermedad  
FGF: factor de crecimiento básico del fibroblasto  
FR: factor reumatoide  
FRCV: factores de riesgo cardiovascular  
GIM: grosor íntima-media  
GRAPPA: Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic arthritis  
HDL: lipoproteínas de alta densidad  
HLA-B27: antígeno leucocitario humano B27  
HMG CoA: hidroximetilglutaril coenzima A  
HTA: hipertensión arterial  
HUHMS: Hospital Universitario HM Sanchinarro  
IAM: infarto agudo de miocardio  
ICAM: moléculas de adhesión intercelulares  
IGF-I: factor de crecimiento parecido a la insulina I  
IL-1: interleucina 1  
IL-18: interleucina 18  
IL-6: interleucina 6  
IMC: índice de masa corporal  
ITB: índice tobillo-brazo  
LDL: lipoproteínas de baja densidad  
LES: lupus eritematoso sistémico  
MCP-1: proteína quimioatrayente de monocitos 1  
MCSF: factor estimulante de colonias de macrófagos  
MMP: metaloproteinasas de la matriz  
MTHFR: tetrahidrofolato reductasa  
NCEP-ATP III: National Cholesterol Education Program-adult Treatment Panel III

NF-kB: factor de transcripción nuclear kappa B  
NO: óxido nítrico  
OR: odds ratio  
PASDAS: Psoriatic Arthritis Disease Activity Score  
PASI: Psoriasis Area and Severity Index  
PCR: proteína C reactiva  
PDGF: factor de crecimiento derivado de las plaquetas  
RCV: riesgo cardiovascular  
REGISPONSER: registro nacional de pacientes con espondilartritis  
RIQ: rango intercuartílico  
RMA: razón de mortalidad estandarizada  
SCC: score de calcio coronario  
SCORE: Systematic Coronary Risk Evaluation  
SEACV: Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vasculat  
t-PA: factor activador del plasminógeno  
TCMC: tomografía axial computarizada multicorte  
TGF- $\beta$ : factor de crecimiento transformante  $\beta$   
TNF $\alpha$ : factor de necrosis tumoral  $\alpha$   
VCAM: moléculas de adhesión vascular  
VDMF: vasodilatación mediada por flujo  
VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad  
VOP: velocidad de la onda del pulso  
VPS: velocidad pico sistólica  
VTD: velocidad telediastólica

## **RESUMEN**



**Antecedentes:**

Las espondiloartropatías (EspA) comprenden un grupo de enfermedades reumatológicas inflamatorias sistémicas. La Espondilitis anquilosante (EA) y la artritis psoriásica (APs) son las formas más prevalentes y presentan un incremento de mortalidad respecto a la población general, siendo la enfermedad cardiovascular (ECV) la primera causa de muerte en estos pacientes. Se cree que el principal mecanismo responsable del incremento de la morbimortalidad cardiovascular podría ser una arteriosclerosis acelerada, probablemente condicionada por la inflamación crónica y distintos factores de riesgo cardiovascular (FRCV), tanto clásicos como emergentes. La homocisteína es un FRCV emergente que aumenta el riesgo de enfermedad arterial periférica, enfermedad cerebrovascular y enfermedad coronaria, aunque se dispone de poca información sobre los niveles de homocisteína en los pacientes con EspA y su posible implicación en la arteriosclerosis acelerada.

**Hipótesis:**

En pacientes con EA y APs la arteriosclerosis subclínica, definida por la ateromatosis carotídea, la disfunción endotelial y la enfermedad arterial periférica, podría estar en relación con una mayor prevalencia de hiperhomocisteinemia.

**Objetivos:**

Principal: estimar la prevalencia de arteriosclerosis subclínica (medida por el grosor íntima-media y las placas de ateroma en las arterias carótidas, y el índice tobillo-brazo), así como de disfunción endotelial (vasodilatación mediada por flujo en la arteria humeral) en pacientes con EA y APs, y analizar su relación con los niveles séricos de homocisteína.

Secundarios: explorar la frecuencia de FRCV clásicos y los posibles determinantes de la arteriosclerosis subclínica y la disfunción endotelial relacionados con características clínicas o bioquímicas de la enfermedad reumática, y evaluar posibles diferencias en la afectación vascular entre EA y APs.

### **Pacientes y métodos:**

Estudio observacional transversal de 78 pacientes consecutivos, diagnosticados de EA y APs, según los criterios de Nueva York y CASPAR respectivamente, a los que se les realizó estudio vascular entre julio de 2012 y enero de 2017. Los criterios de exclusión fueron la presencia de ECV previa, otras enfermedades inflamatorias sistémicas o comorbilidades que condicionen la supervivencia a medio plazo.

Las variables de resultado, obtenidas mediante estudio vascular, consistieron en: a) grosor íntima-media (GIM) y presencia de placas de ateroma en las arterias carótidas; b) función endotelial mediante vasodilatación mediada por flujo (VDMF) en la arteria humeral; y c) índice tobillo-brazo (ITB). Se evaluó la asociación de estas variables de resultado con los datos demográficos, características clínicas, FRCV, parámetros analíticos, y tratamiento.

### **Resultados:**

La muestra estudiada tenía una edad media de  $47\pm 10$  años, con mayor proporción de hombres (63%). La totalidad de los pacientes del estudio presentó algún tipo de afectación vascular, sin diferencias significativas entre las dos patologías. La ateromatosis carotídea (placas de ateroma y/o GIM patológico) afectó al 43% de los pacientes, mientras que el 76% presentaba disfunción endotelial, siendo severa en el 58%. Únicamente 5 pacientes (6%) tenían un ITB patológico.

Hasta un 30% de los pacientes tenía hiperhomocisteinemia, con niveles medios de  $13\pm 6$   $\mu\text{mol/L}$ . No se observó asociación entre la

homocisteinemia y la arteriosclerosis subclínica. La edad y la hipertensión arterial fueron los principales determinantes del GIM patológico y de las placas de ateroma. La disfunción endotelial se asoció de forma significativa al tratamiento con corticoides (OR 3,6; p 0,013), y a los niveles de PCR (OR 1,3; p 0,034). No se encontró asociación con el uso de terapia biológica.

### **Conclusiones:**

Los pacientes con EA y APs, sin ECV previa, presentan una elevada prevalencia de afectación vascular subclínica y de hiperhomocisteinemia, aunque los niveles de homocisteína sérica no condicionan la arteriosclerosis subclínica en la muestra estudiada.

Al igual que ocurre en la población general, la edad es el principal determinante de la ateromatosis carotídea (placas de ateroma y/o GIM patológico).

El tratamiento con corticoides y la elevación de la PCR se asocian significativamente con la presencia de disfunción endotelial, por lo que es posible que la reducción de los niveles de PCR y la limitación del uso de corticoesteroides pueda mejorar el perfil de riesgo cardiovascular en estos pacientes. Por otra parte, no se ha observado asociación entre el empleo de terapia biológica y la enfermedad vascular subclínica.

Finalmente, los resultados no mostraron diferencias significativas en la afectación vascular subclínica entre pacientes con EA y APs.

## **ABSTRACT**

**Background:**

Spondyloarthropathies (SpA) include a group of systemic inflammatory rheumatic diseases. Ankylosing Spondylitis (AS) and psoriatic arthritis (PsA) are the most prevalent entities and present an increase in mortality relative to general population, being the cardiovascular disease (CVD) the first cause of mortality in these patients. The main mechanism underlying the increased cardiovascular morbidity and mortality rate could be the accelerated atherosclerosis, probably related with chronic inflammation and different risk factors. Homocysteine is an emergent cardiovascular (CV) risk factor that increases the risk of peripheral arterial disease, cerebrovascular disease and coronary disease. However, there is a lack of information about homocysteine levels in SpA patients and its possible role in the development of accelerated atherosclerosis.

**Hypothesis:**

In patients with AS and PsA, subclinical atherosclerosis, defined by carotid atherosclerosis, endothelial dysfunction and peripheral arterial disease, could be related to higher prevalence of hyperhomocysteinemia.

**Objectives:**

Main objective: to estimate the prevalence of subclinical atherosclerosis (measured as carotid intima-media thickness and atherosclerotic plaques in carotid arteries, as well as the ankle-brachial index), and endothelial dysfunction (brachial artery flow-mediated vasodilatation) in AS and PsA patients and evaluate its relation with homocysteine serum levels.

Secondary objectives: to describe classic CV risk factors prevalence in these patients, to study possible determinants of subclinical atherosclerosis and endothelial dysfunction related with

clinical or biochemical characteristics of the rheumatic disease, and to assess possible differences in vascular involvement between AS and PsA patients.

### **Patients and methods:**

Cross-sectional study of 78 consecutive patients, diagnosed with AS and PsA, according to New York and CASPAR criteria respectively, who underwent vascular study between July 2012 and January 2017. Patients with history of CVD, other systemic inflammatory diseases or comorbidities that compromise midterm survival, were excluded. Vascular study consisted of carotid intima-media thickness (IMT) measurement and atheroma plaques identification in carotid arteries, endothelial function assessed by brachial artery flow-mediated vasodilatation (FMD), and ankle-brachial index (ABI). The associations between subclinical atherosclerosis outcome variables and demographic data, clinical characteristics, and CV risk factors were evaluated.

### **Results:**

The mean age of the study sample was  $47\pm 10$  years, with higher proportion of males (63%). All patients presented some type of vascular involvement, without differences between both pathologies. Carotid atherosclerosis (atherosclerotic plaques and/or pathologic IMT) was observed in 43% of patients, while endothelial dysfunction was found in 76%, which was severe in 58%. Only 5 patients (6%) presented pathologic ABI.

Up to 30% of patients showed hyperhomocysteinemia, with mean levels of  $13\pm 6$   $\mu\text{mol/L}$ , but there was no association between homocysteinemia and subclinical atherosclerosis. Age and hypertension were the main determinants of pathologic IMT and atheroma plaques. Endothelial dysfunction was significantly associated with corticosteroid

therapy (OR 3.6; p 0.013) and C reactive protein levels (CRP) (OR 1.3; p 0.034). No association was found between biologic therapy and subclinical atherosclerosis.

### **Conclusions:**

Patients with AS and PsA, without history of CVD, show a high prevalence of subclinical atherosclerosis and hyperhomocysteinemia. However, homocysteine serum levels are not related to subclinical atherosclerosis in this study. Similar to general population, age is the main determinant of carotid atherosclerosis (atheroma plaques and/or pathologic IMT). Corticoid therapy and CRP elevation are significantly associated with the presence of endothelial dysfunction. These results suggest the possibility of improving the risk profile of these patients by reducing CPR levels as well as limiting steroids intake. On the other hand, there has been no association between biologic therapy and subclinical vascular disease in this study. Finally, the results showed no significant difference in subclinical vascular involvement between patients with AS and PsA.

# 1. INTRODUCCIÓN



## 1.1. Epidemiología e impacto general

La arteriosclerosis es una enfermedad crónica, sistémica y progresiva que afecta al árbol vascular. Sus manifestaciones clínicas dependen del lecho vascular afectado, siendo las más frecuentes la cardiopatía isquémica, la enfermedad cerebrovascular, y la enfermedad arterial periférica (EAP). Se caracteriza por ser un proceso de distribución difusa, con afectación de distintas localizaciones, de forma que su presencia en un área determinada se asocia a mayor riesgo de enfermedad arterial en otros territorios vasculares. Los resultados de un sub-estudio de la cohorte de Framingham demostraron que los pacientes que habían tenido un infarto agudo de miocardio (IAM) tenían un 33% de posibilidades de presentar un accidente cerebrovascular (ACV), o vasculopatía periférica en los años siguientes (1).

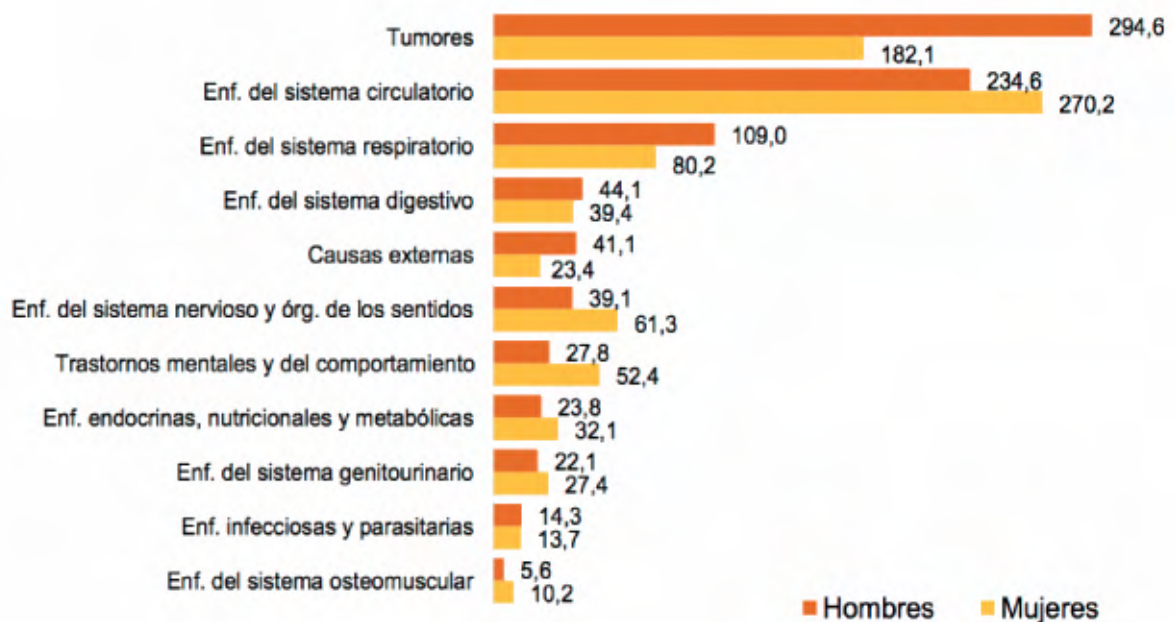
La enfermedad arteriosclerótica y sus complicaciones constituyen la principal causa de morbimortalidad en los países desarrollados y en muchas regiones en vías de desarrollo, representando un gran problema de salud pública a nivel mundial. A partir de los datos obtenidos en el estudio Framingham, se estima que la expectativa de vida después de un infarto agudo de miocardio, un accidente cerebrovascular, o el diagnóstico de EAP es de 14, 9 y 16 años, respectivamente (2).

En España, la enfermedad cardiovascular (ECV) sigue siendo la primera causa de muerte. En el año 2014 el grupo de enfermedades del sistema circulatorio ocasionó un total de 117.393 muertes, lo que supone el 29,7% de todas las defunciones y una

tasa bruta de mortalidad de 252,7 fallecidos por cada 100.000 habitantes, seguida por los tumores (27,9%), y las enfermedades del sistema respiratorio (11,1%). En cuanto a la distribución por sexo, las enfermedades del sistema circulatorio fueron la primera causa de muerte en mujeres (270,2 muertes por cada 100.000), y la segunda en varones (234,6 por 100.000), por detrás de los tumores (Figura 1) (3).

Las dos formas más frecuentes de enfermedad arteriosclerótica son la cardiopatía isquémica, especialmente en varones y en sujetos más jóvenes, y la enfermedad cerebrovascular, sobre todo en mujeres de edad avanzada. Al analizar la mortalidad proporcional por grupos de edad, las ECV sólo son la primera causa de muerte en los mayores de 79 años (3).

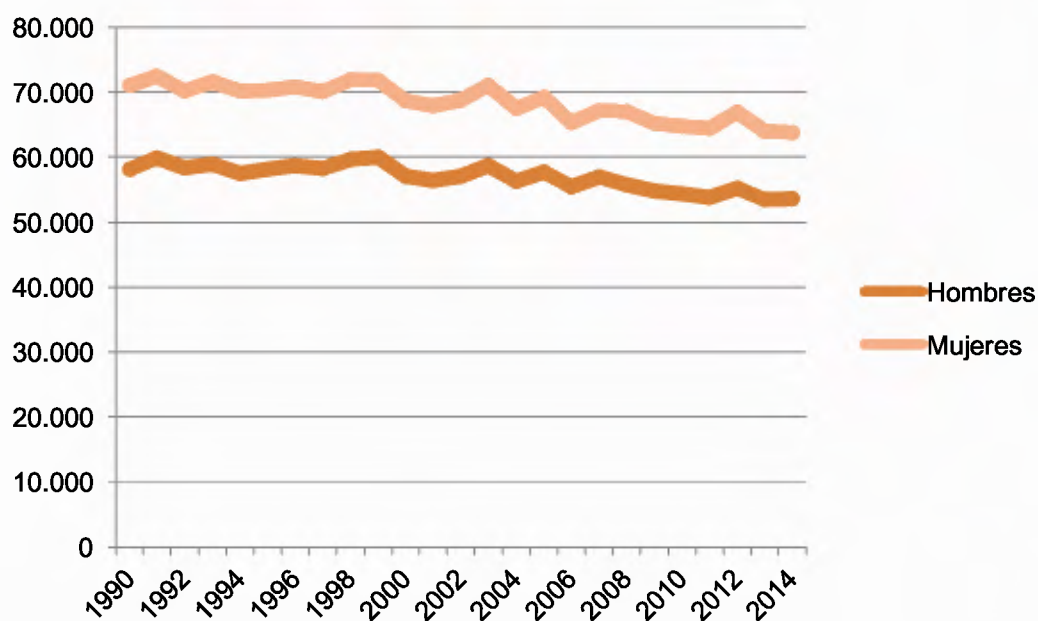
**Figura 1.** Tasas brutas de mortalidad por 100.000 habitantes según causa de muerte y sexo en el año 2014.



*Fuente: INE 2015 (3)*

En las últimas décadas hemos asistido a un descenso de las tasas de mortalidad cardiovascular en los países desarrollados debido a la mejor prevención primaria y secundaria de estas enfermedades, lo que se traduce en una menor incidencia de eventos cardiovasculares y mayor supervivencia de los mismos (Figura 2). Esta disminución de la mortalidad se acompaña, subsidiariamente, de un incremento de la prevalencia de ECV debido a la mayor esperanza de vida de la población y al aumento de supervivencia de los eventos cardiovasculares, que han pasado a convertirse en procesos de carácter crónico. En los próximos años es previsible que siga aumentando la prevalencia de ECV debido al envejecimiento de la población, lo que incrementará la carga de enfermedad asociada y la repercusión socioeconómica de estos procesos.

**Figura 2.** Mortalidad por enfermedades del sistema circulatorio según sexo 1990-2014.



Fuente: INE 2015 (3)

Este escenario pone de manifiesto la necesidad de convertir las ECV en una prioridad de los sistemas sanitarios con el fin de desarrollar nuevas estrategias de prevención, diseñar métodos diagnósticos y mejorar la asistencia sanitaria de estos pacientes. La prevención y manejo eficientes de la ECV obliga a una estratificación del riesgo y a la identificación de poblaciones de mayor vulnerabilidad que puedan beneficiarse de intervenciones específicas y eficaces.

## **1.2. Etiopatogenia de la arteriosclerosis**

La arteriosclerosis es una enfermedad compleja de naturaleza multifactorial en la que convergen los factores de riesgo clásicos y emergentes, con el fenómeno inflamatorio, sobre un sustrato genético apropiado (4). En realidad se trata de un proceso dinámico, mediado por mecanismos inflamatorios, que se caracteriza por el engrosamiento de la íntima y la media de la pared arterial, con pérdida de su elasticidad, debido a la acumulación en el espacio endotelial de material lipídico, tejido fibroso, calcio y otros productos sanguíneos (5). De esta forma se constituye la placa de ateroma, que origina una obstrucción progresiva de la luz arterial con producción de diferentes grados de isquemia en el territorio irrigado. La disfunción endotelial es el primer eslabón del proceso patogénico de la enfermedad arteriosclerótica (6).

Se han propuesto diferentes teorías para esclarecer el origen y la progresión de la enfermedad arteriosclerótica. Las dos teorías clásicas fundamentales sobre el origen y desarrollo de la enfermedad aterotrombótica, son la de respuesta a la lesión y la

teoría lipídica. En la actualidad ambas se engloban en una hipótesis multifactorial que considera la arteriosclerosis como una enfermedad inflamatoria crónica producida como respuesta a la disfunción endotelial desencadenada por diferentes estímulos mecánicos, químicos, biológicos o inmunológicos que son capaces de lesionar las células endoteliales (4).

Existen múltiples factores de riesgo de enfermedad arteriosclerótica, tanto los conocidos como factores de riesgo clásicos, como los denominados emergentes. Entre los primeros es preciso señalar la hipercolesterolemia, el tabaquismo, la hipertensión arterial (HTA), la diabetes mellitus (DM), el sedentarismo, la obesidad, y los antecedentes familiares; entre los segundos hay que incluir la hiperhomocisteinemia, los marcadores de inflamación como la proteína C reactiva (PCR), los factores protrombóticos como la hiperfibrinogenemia y la lipoproteína A, y agentes infecciosos como la *Chlamydia pneumoniae* o el citomegalovirus. Todos ellos contribuyen, en mayor o menor medida a la ECV, y apoyan la hipótesis del carácter multifactorial de la arterioesclerosis (7).

Al ser de carácter sistémico, la arteriosclerosis es una enfermedad de todo el árbol arterial, pudiendo presentar afectación simultánea de distintas localizaciones en diferentes estadios. La progresión es impredecible y variable de unos enfermos a otros, aunque existe una fase subclínica asintomática sobre la que frecuentemente aparecen complicaciones graves (8).

### 1.2.1. El endotelio

El endotelio es un tejido funcionalmente complejo constituido por una monocapa de células epiteliales planas que tapizan el interior de todos los vasos sanguíneos del sistema circulatorio. Se considera un órgano dinámico con múltiples funciones, endocrinas y paracrinas, que regulan la homeostasis vascular. Las células endoteliales son capaces de adaptar su estado funcional a diversos estímulos, tanto de carácter físico (estrés mecánico, presión arterial o distensión de la pared), como químico (sustancias liberadas por las células sanguíneas o los tejidos) (6). Por consiguiente, el endotelio desempeña una función crítica en la etiopatogenia de los trastornos vasculares.

Entre las funciones más importantes del endotelio hay que destacar las siguientes: a) actúa como barrera semipermeable que controla el flujo de moléculas y células inflamatorias entre el plasma y la pared arterial; b) regula el tono vasomotor, y por tanto la presión arterial, al mantener el equilibrio entre las sustancias vasodilatadoras y las vasoconstrictoras; y c) modula la coagulación al controlar la agregación plaquetaria, la proliferación y migración de las células del músculo liso (CML), macrófagos y fibroblastos, y mantener el equilibrio entre la síntesis y la liberación de distintos agentes pro y antiaterogénicos. La disfunción endotelial se define por la aparición de un desequilibrio en la biodisponibilidad de las sustancias generadas por el endotelio que predisponen a la agregación plaquetaria, la trombosis, la inflamación, la vasoconstricción o el aumento de la permeabilidad de la pared arterial (9).

La morfología de las células endoteliales varía en función de la localización del árbol arterial en donde realizan su función. En las zonas con mayor resistencia a la arteriosclerosis, las células se orientan en dirección al flujo circulatorio, mientras que en las áreas con mayor predisposición al desarrollo de placas de ateroma (curvaturas y bifurcaciones), la morfología es de tipo octogonal o de emparedado, lo que aumenta la permeabilidad de la pared y predispone a la arteriosclerosis. La función reguladora del tono vasomotor está mediada por la liberación controlada de vasodilatadores (como el óxido nítrico y la prostaciclina), y vasoconstrictores (como la endotelina, la angiotensina II y el factor activador de las plaquetas) (6).

El óxido nítrico (NO) se genera tras la oxidación de L-arginina a L-citrulina mediante la NO sintetasa (10). Dentro de las moléculas sintetizadas por el endotelio, el NO es la más versátil, ya que posee importantes propiedades ateroprotectoras como vasodilatador, antiagregante plaquetario, evita la proliferación de las CML, antioxidante, e inhibidor de la adhesión de monocitos y de la expresión de otras moléculas de adhesión (CAM). Los cambios en la producción de NO alteran profundamente la homeostasis vascular y potencian el desarrollo de lesiones arterioscleróticas (6). La disminución de la dilatación arterial dependiente del endotelio es la manifestación más temprana de la disfunción endotelial.

Las sustancias del endotelio vascular que actúan como vasodilatadoras e inhibidoras de la agregación plaquetaria mantienen las CML de la capa media en un fenotipo contráctil no proliferativo (11). La activación de las células endoteliales incrementa la permeabilidad de las células musculares a las

lipoproteínas de baja densidad (LDL), que proliferan y expresan en su superficie proteínas que favorecen la adhesión de plaquetas, monocitos y neutrófilos (12).

En condiciones normales, el endotelio regula el paso de leucocitos desde el flujo sanguíneo hacia los tejidos extravasculares sin que se produzca su fijación a la pared; sin embargo, el endotelio activado en respuesta a citocinas como la interleucina 1, factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), o liposacáridos, expresa moléculas de adhesión y fija los leucocitos (6).

El endotelio tiene función anticoagulante ya que proporciona una superficie antitrombótica que inhibe la cascada de la coagulación debido, fundamentalmente, a la inhibición de la activación de la trombina. Además, regula la fibrinólisis, produce factor activador del plasminógeno (t-PA), urocinasa e inhibidor-1 del t-PA. La biosíntesis de estas moléculas se altera por los lípidos plasmáticos, particularmente por las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) (13).

### **1.2.2. Disfunción endotelial**

La disfunción endotelial es el elemento clave en la patogenia de la arteriosclerosis y el acontecimiento inicial que conduce a la formación de la placa de ateroma. Puede definirse como un desequilibrio en la biodisponibilidad de sustancias activas de origen endotelial que predispone a la inflamación, la vasoconstricción y al incremento de la permeabilidad vascular, y que puede facilitar el desarrollo de arteriosclerosis, agregación plaquetaria y trombosis



(14). El grado de disfunción endotelial depende del equilibrio entre la activación y la “pasivización” del endotelio, siendo el NO el principal responsable de esta última (Figura 3) (15).

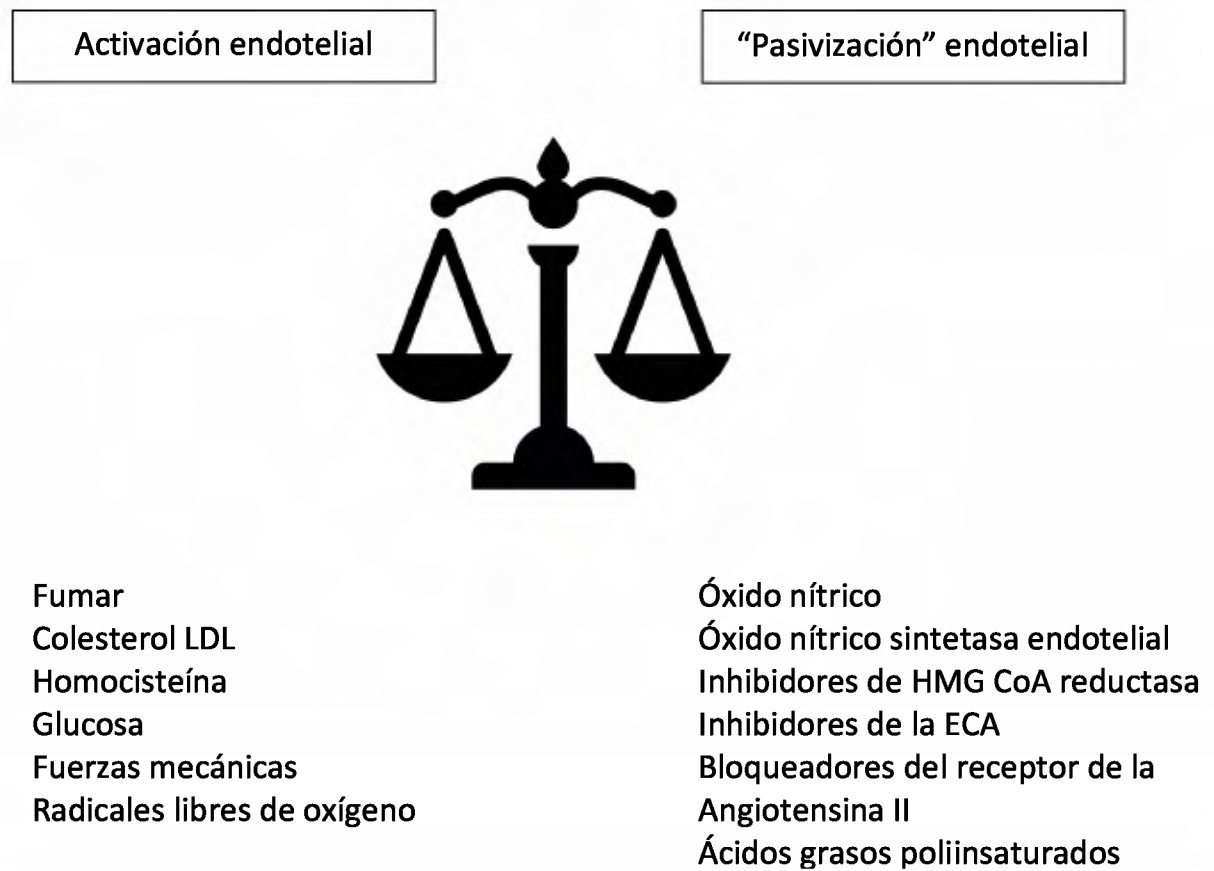
Muchos de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) clásicos (tabaquismo, hiperlipidemia, hiperglucemia, hipertensión, etc.), y algunos de los llamados emergentes (radicales libres de oxígeno, homocisteína, infecciones, déficit estrogénico, etc.) activan las células endoteliales (6). Esta activación induce una disminución de la síntesis y liberación del NO, lo que altera la respuesta vasodilatadora y modifica el equilibrio homeostático en favor de compuestos vasoconstrictores proaterogénicos y protrombóticos.

En el endotelio disfuncional se produce un aumento de la expresión de moléculas de adhesión celular y de la permeabilidad de la pared arterial facilitando el paso de lípidos, la oxidación de las lipoproteínas, la inflamación, la proliferación de las CML, el depósito y lisis de matriz extracelular, y la apoptosis celular. Del mismo modo, en la disfunción endotelial también se altera la actividad antitrombótica y anticoagulante, lo que favorece un estado protrombótico.

Las células endoteliales activadas sintetizan numerosas citocinas, como las interleucinas 1 y 6 (IL-1 e IL-6), y el  $TNF\alpha$ , con capacidad de quimio-atracción. Además, estas células también expresan moléculas de adhesión como las selectinas, ICAM (moléculas de adhesión intercelulares), y VCAM (moléculas de adhesión vasculares), y factores de crecimiento, como el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), el factor de crecimiento básico del fibroblasto (FGF), el factor de crecimiento

transformante  $\beta$  (TGF-  $\beta$ ), el factor de crecimiento parecido a la insulina I (IGF-I), y la IL-1. Todas estas sustancias facilitan la migración y entrada de los leucocitos y estimulan la proliferación de las CML y los macrófagos (16).

**Figura 3.** Activación frente a “pasivización” endotelial.



---

ECA: enzima convertidora de la angiotensina; HMG CoA: hidroximetilgluaril coenzima A; LDL: lipoproteína de baja densidad.

*Fuente: Ross R (16)*

### 1.2.3. La placa de ateroma

#### 1.2.3.1. Hemodinámica estrés biomecánico

Existen dos factores fundamentales que desencadenan la disfunción endotelial. El primero de ellos es el efecto hemodinámico del flujo vascular, que explica la distribución selectiva de las placas de ateroma en el árbol arterial, con mayor tendencia a la formación de placas en unas regiones que en otras (17). El segundo factor responsable del daño endotelial es biológico, secundario al efecto de los FRCV (hipercolesterolemia, hipertensión arterial, tabaquismo, resistencia a la insulina, etc.).

La pared vascular está expuesta a dos fuerzas hemodinámicas principales: la de estiramiento, con un estrés de tensión cíclica provocado por la presión sanguínea (18), y la de cizallamiento (*shear rate*), o fuerza de arrastre tangencial sobre la pared del vaso producida por el movimiento del flujo sanguíneo sobre el endotelio (19). Esta última es la que desempeña un papel más importante porque estimula la liberación de agentes vasoactivos e induce cambios en la expresión de diferentes genes y proteínas que regulan la homeostasis endotelial (20).

Los resultados de diferentes estudios han puesto de manifiesto una asociación entre la arteriosclerosis y distintas alteraciones específicas de las fuerzas biomecánicas que explicaría la localización selectiva de las placas de ateroma. Las zonas de menor estrés por cizallamiento son las que presentan mayor vulnerabilidad al desarrollo y progresión de la arteriosclerosis, por eso, las lesiones arteriomatosas aparecen predominantemente en las

bifurcaciones de los vasos (21), donde se altera el equilibrio hemodinámico, con menor fuerza de cizallamiento y mayor estrés biomecánico (22), disminución de la liberación de NO y aumento de la síntesis de moléculas de adhesión, factores de crecimiento y factores quimiotácticos, lo que da lugar, en su conjunto, a un ambiente proinflamatorio.

#### 1.2.3.2. Desarrollo de la lesión arteriosclerótica

En las zonas de menor estrés por cizallamiento y activación endotelial se produce una internalización de moléculas y células plasmáticas, como las LDL, que entran al espacio subendotelial donde sufren un proceso de lipólisis y oxidación por radicales libres. Las LDL oxidadas desencadenan una reacción inflamatoria, estimulan las células endoteliales que expresan moléculas de adhesión como las ICAM, VCAM, L-selectinas y P-selectinas, y facilitan la internalización de monocitos y linfocitos (23). Asimismo, las células endoteliales activadas expresan citocinas como MCP-1 (proteína quimioatrayente de monocitos 1), MCSF (factor estimulador de colonias de macrófagos), IL-1, IL-6 y TNF $\alpha$  que también facilitan la migración y entrada de leucocitos (15).

Las LDL oxidadas tiene acción quimiotáctica sobre los monocitos y las células T (24), citotóxica sobre las células endoteliales (25), y mitógena sobre los macrófagos y las CML (26). Los monocitos transformados en macrófagos fagocitan las moléculas de LDL oxidadas para convertirse en células espumosas, constituyéndose así las estrías grasas características de los estadios iniciales de la arteriosclerosis. Si los estímulos responsables de la disfunción endotelial e instauración de la lesión inicial persisten se

origina un círculo vicioso en el que se perpetúan los procesos aterogénicos.

#### 1.2.3.3. Transporte reverso de colesterol

El depósito de lípidos en la pared arterial es el resultado de un desequilibrio entre el depósito de colesterol LDL en la íntima dañada y su eliminación por las lipoproteínas de alta densidad (HDL). La HDL y su proteína transportadora, apolipoproteína A-I (Apo A-I), son responsables del transporte de lípidos desde la pared arterial hacia el hígado para su eliminación por la bilis (27).

Se ha demostrado que los efectos antiaterogénicos de las HDL tienen que ver con su capacidad para eliminar lípidos directamente de la placa de ateroma (28), para inhibir la oxidación de las LDL (29), y para disminuir la expresión de moléculas de adhesión celular (30).

#### 1.2.3.4. Progresión de la placa

Además de ser responsable del inicio y progresión de la arterioesclerosis, el proceso inflamatorio facilita la aparición de las complicaciones trombóticas. Los macrófagos y los linfocitos activados liberan enzimas hidrolíticas, citocinas, quimiocinas y factores de crecimiento que contribuyen a retroalimentar y perpetuar el proceso inflamatorio (31). Los macrófagos y los linfocitos T infiltran la lesión arteriosclerótica especialmente en el llamado “hombro de la lesión”, lugar por donde crece la placa y existe mayor riesgo de complicaciones. Las CML migran de la media a la íntima, y estimuladas por los factores de crecimiento y citocinas, sintetizan

matriz extracelular, colágeno, elastina y proteoglicanos que conformarán la capa fibrosa de la placa arteriosclerótica y aumentarán su resistencia intrínseca (32). Los macrófagos activados producen enzimas proteolíticas, fundamentalmente metaloproteasas (MMP), que son capaces de degradar la matriz extracelular (33) y debilitar la capa fibrosa, haciéndola más susceptible a la rotura (34).

El estrés biomecánico y la acumulación intracelular desmesurada de material lipídico pueden llegar a ser citotóxicos, induciendo la apoptosis con zonas de necrosis y depósitos lipídicos extracelulares característicos de lesiones más avanzadas (5). Las células activadas de la pared arterial producen factor tisular procoagulante, lo que facilita la trombogénesis de la placa. Los mediadores inflamatorios modulan la expresión del factor tisular lo que demuestra la existencia de una relación entre inflamación y trombosis (35).

#### 1.2.3.5. Placa vulnerable

Se denomina placa vulnerable a la lesión arteriosclerótica que tiene riesgo de rotura. Esta placa se caracteriza por un núcleo lipídico voluminoso con cubierta fibrosa delgada (36) y gran actividad inflamatoria con alta densidad de macrófagos, linfocitos T, elementos inflamatorios, lípidos extracelulares y restos de membranas de células apoptóticas ricas en factor tisular (37). A diferencia de las lesiones vulnerables, las placas estables presentan núcleos lipídicos pequeños, con pocas células inflamatorias, y una abundante matriz extracelular con capa fibrosa relativamente gruesa que protege el núcleo lipídico y dificulta su ruptura.

La arteriosclerosis se complica con la aparición de fisuras o rotura de la placa que origina trombosis local con aumento del tamaño de la placa, estenosis de la luz arterial y posible embolización. Actualmente se sabe que la predisposición a la aparición de complicaciones sobre la placa de ateroma y las manifestaciones clínicas agudas secundarias a la isquemia están más determinadas por la composición de la placa que por la severidad de la estenosis. Los estudios radiológicos e histológicos han demostrado que los pacientes con placas de ateroma de grandes núcleos lipídicos y cubiertas fibrosas delgadas tienen más riesgo de eventos cardiovasculares (38-40). Además, estas placas inestables no son necesariamente las que causan lesiones gravemente estenóticas (41-43). Por consiguiente, la determinación de la composición de las lesiones arterioscleróticas puede ser útil para estratificar el riesgo de episodios isquémicos agudos.

La distribución arterial de los diversos tipos de placas es variable. Así, en el territorio coronario lo habitual es encontrar placas vulnerables (37); en las carótidas son heterogéneas y preponderantemente fibrosas, con mayores grados de estenosis y ruptura generalmente secundaria a hematoma intramural o disección; finalmente, en los síndromes isquémicos de los miembros inferiores las placas son muy estenóticas con compromiso de la luz arterial.

#### 1.2.3.6. Rotura o complicación de la placa

En general, la rotura de la placa se produce en la zona denominada hombro de la lesión, donde la placa es más delgada y está más desprotegida. La activación inflamatoria conduce a la

fisuración de la placa y precipita la trombosis (44). En el lugar de rotura de la placa se produce un intenso infiltrado inflamatorio en el que predominan los macrófagos (34) que al activarse aumentan la expresión de las MMP de la matriz. Diversos estudios han demostrado que éstas son las enzimas proteolíticas más implicadas en la rotura aguda de la placa (45), lo que permite que la sangre entre en contacto con el núcleo lipídico y de lugar a la formación del trombo. Una vez formado, el trombo puede evolucionar de diferentes maneras: puede progresar hasta la oclusión del vaso con isquemia tisular del territorio distal, puede embolizar a distancia, puede disolverse de forma rápida sin producir sintomatología clínica, y puede originar un grado variable de estenosis secundaria a la cicatrización de la placa (46).

#### **1.2.4. Inflamación y arterioesclerosis**

La inflamación está presente en todas las fases del proceso aterotrombótico y es un factor fundamental para explicar los mecanismos de arteriosclerosis acelerada. La inflamación potencia el efecto de los FRCV clásicos y es un factor de riesgo independiente para la ECV. De este modo, se ha observado una asociación entre los niveles elevados de LDL y la HTA y los marcadores séricos de inflamación como la proteína C reactiva (PCR) (47) y los componentes del factor de transcripción nuclear kappa B (NF- $\kappa$ B) que regula gran número de genes proinflamatorios (48).

Se ha estudiado el efecto de múltiples marcadores de inflamación, como IL-6, IL-18, amiloide A, TNF $\alpha$ , P-selectina y



ligando CD40 tanto en individuos sanos como en pacientes con angina estable y síndrome coronario agudo. De entre todos ellos, la PCR es la que ha demostrado mayor sensibilidad y mejor accesibilidad en la práctica clínica diaria (49).

La PCR es una proteína de fase activa implicada en los procesos inflamatorios. Su elevación predice, de forma independiente, la aparición de eventos vasculares (50), y es un buen marcador pronóstico de la enfermedad coronaria (51). En la población general se ha observado que pequeños aumentos en los niveles de PCR circulante, medidos con PCR ultrasensible, se asocian a un incremento del riesgo cardiovascular (RCV) (52). Además, es un marcador de arteriosclerosis subclínica, habiéndose observado correlación con el grosor íntima-media (GIM) (53), y con el grado de calcificación de las arterias coronarias (54).

Además de ser un marcador de inflamación y arteriosclerosis, se piensa que la PCR participa activamente en el proceso de aterogénesis. En la fase inicial de la formación de la lesión, la PCR se localiza en la pared arterial junto con componentes del complemento, lo que sugiere que puede promover la formación de lesiones arterioscleróticas mediante la activación del complemento (55). Por otro lado, los resultados de diferentes estudios sugieren una participación directa de la PCR en la respuesta inflamatoria de las células endoteliales y de los monocitos y macrófagos residentes en la pared arterial, así como un efecto proaterógeno sobre las CML (tabla 1) (56).

**Tabla 1.** Mecanismos de acción de la PCR sobre la inducción de aterogénesis.

**Células endoteliales**

- Inducción moléculas de adhesión (ICAM-1, VCAM-1, E-selectina)
- Activación factor nuclear kB
- Estimulación citocinas proinflamatorias
- Inducción MCP-1
- Inducción endotelina 1
- Inhibición de NO sintetasa
- Aumento de la expresión del factor tisular

**Monocitos/macrófagos**

- Activación del factor nuclear kB
- Estimulación de citocinas proinflamatorias
- Aumento adhesión al endotelio vascular
- Aumento de la expresión del factor tisular

**Células musculares lisas**

- Aumento migración y proliferación en la íntima arterial.
- Aumento generación radicales libres de oxígeno

*Fuente: Padró et al. (57)*

## 1.3. Espondiloartropatías y enfermedad cardiovascular

### 1.3.1. Espondiloartropatías

Las espondiloartropatías o espondiloartritis (EspA) comprenden un grupo de enfermedades reumatológicas inflamatorias sistémicas caracterizadas por la afectación del esqueleto axial, las articulaciones periféricas y las entesis. Estos procesos suelen acompañarse de manifestaciones extraarticulares, fundamentalmente oculares (uveítis), dermatológicas (psoriasis), o intestinales (enfermedad inflamatoria intestinal). Las entidades nosológicas englobadas en el término espondiloartropatía son:

- Espondilitis anquilosante (EA)
- Artritis psoriásica (APs)
- Artritis reactiva
- Espondiloartritis asociada a la enfermedad inflamatoria intestinal
- Espondiloartritis indiferenciada

Este grupo de enfermedades, de carácter idiopático, comparten mecanismos patogénicos comunes y distintas características clínicas, radiológicas y genéticas, como su asociación con el antígeno de histocompatibilidad HLA-B27. La EA es la enfermedad prototipo del grupo y representa entre un tercio y la mitad de los casos de EspA (58).

Después de la artritis reumatoide (AR), las EspA son las enfermedades reumáticas más frecuentes, por lo que tienen un importante impacto socio-sanitario. Afectan al 1,9% de la población

general (59) y, según los resultados de un estudio de validación de criterios diagnósticos realizado en 1994, suponen el 13% de los pacientes atendidos en los servicios de reumatología españoles (60).

#### 1.3.1.1. Patogenia de las espondiloartropatías

Los mecanismos patogénicos que desencadenan este grupo de enfermedades no son suficientemente conocidos por el momento. Son procesos de naturaleza multifactorial caracterizados por una alteración en la interacción entre el sistema inmunitario y algunos factores ambientales que, en el seno de una predisposición genética, conduce a la inflamación y el daño estructural de los tejidos diana. En el desarrollo de la EspA juega un papel importante la inmunidad innata y adquirida. El antígeno leucocitario humano B27 (HLA-B27) parece desempeñar una función central (61). La prevalencia de este marcador es del 5-6% en la población caucasiana, mientras que en los pacientes con EA puede observarse hasta en el 96% de los casos, y con menor frecuencia en otros tipos de EspA (62). Aunque el HLA-B27 es una prueba de la susceptibilidad genética, se sabe que las EspA son patologías genéticamente complejas en las que el HLA-B27 sólo es uno de los múltiples genes involucrados (63).

Las alteraciones genéticas no son suficientes, por sí solas, para el desarrollo de espondiloartropatía, sino que es necesario que se produzca una interacción con diversos factores ambientales. En este sentido, se ha demostrado el papel de la interacción entre el HLA-B27 y distintos agentes bacterianos. Los resultados de algunos estudios realizados en animales han demostrado la importancia de

los patógenos intestinales en el desarrollo de artritis reactivas (64, 65).

Los cambios patológicos consisten en entesitis (inflamación de las entesis o lugares de inserción de tendones y ligamentos en el hueso), infiltración de la médula ósea por tejido inflamatorio (66), y artritis caracterizada por proliferación de células de revestimiento, infiltración de células mononucleares y depósito de fibrina en la sinovial de la articulación (67). Con técnicas de inmunohistoquímica puede observarse un infiltrado celular, fundamentalmente de células T y macrófagos, en las articulaciones sacroilíacas de los pacientes con EA (68). Además, en los lugares de remodelación ósea se han encontrado concentraciones elevadas de ARNm (ácido ribonucleico mensajero) específico del TNF y de citocinas proinflamatorias (68), lo que justifica el tratamiento con inhibidores del TNF $\alpha$  (69).

#### 1.3.1.2. Manifestaciones clínicas de las espondiloartropatías

Desde el punto de vista clínico, este grupo de enfermedades se caracteriza por afectación del esqueleto axial, compromiso articular periférico, entesopatía y manifestaciones extraarticulares (70). Las alteraciones músculo-esqueléticas típicas son dolor axial inflamatorio, sacroileítis, artritis periférica, tenosinovitis y entesitis, generalmente de las extremidades inferiores y que puede llegar a ser muy invalidante. La entesitis más habitual es la del tendón de Aquiles. Otra manifestación típica de las EspA, en concreto de la APs, es la dactilitis, que consiste en el engrosamiento difuso de un dedo, de manos o pies, secundario a tenosinovitis de la vaina flexora, con o sin artritis asociada. Las manifestaciones extraarticulares más frecuentes son la uveítis, que puede aparecer hasta en el 30% de los pacientes, y la enfermedad inflamatoria

intestinal. La afectación cutánea también es común, pudiendo presentarse como psoriasis (en artritis psoriásica), queratoderma blenorrágico (en artritis reactivas), úlceras orales transitorias y la balanitis circinada. Del mismo modo, puede existir afectación genitourinaria, cardiovascular y pulmonar (70).

### 1.3.1.3. Clasificación de las espondiloartropatías

Existen criterios de clasificación para las distintas EspA, aunque generalmente se basan en signos clínicos y radiológicos de aparición tardía, como la sacroileítis radiológica, lo que dificulta el diagnóstico precoz de estos procesos (71).

Los criterios *Amor* (72) y los del Grupo Europeo de Estudio de Espondiloartropatías (European Spondyloarthropathy Study Group [ESSG]) (73) no requieren la presencia de sacroileítis radiográfica y son capaces de identificar los pacientes con EspA aunque no cumplan los criterios de las enfermedades que componen el grupo.

- *Criterios del ESSG:*  
Raquialgia o sinovitis y uno o más de los siguientes:
  - Historia familiar de EspA, psoriasis, o enfermedad inflamatoria intestinal
  - Psoriasis
  - Enfermedad inflamatoria intestinal crónica
  - Uretritis, cervicitis o diarrea aguda en el mes previo al inicio de la artritis
  - Dolor alternante en glúteos
  - Entesopatía
  - Sacroileítis radiológica

En el año 2009, se publicaron los criterios del grupo ASAS para formas axiales y periféricas (Ankylosing Spondylitis Assessment Study) (74, 75) que permiten clasificar a los pacientes desde estadios más precoces.

- Criterios ASAS para las EspA axiales:

Dolor lumbar <3 meses de duración y edad de inicio <45 años

A. Criterios clínicos:

1. Lumbalgia inflamatoria\*\*
2. Artritis periférica
3. Entesitis
4. Dactilitis
5. Buena respuesta a antiinflamatorios no esteroideos (AINES)
6. Antecedentes familiares de EspA, psoriasis, uveítis, enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reactiva
7. Uveítis anterior
8. Psoriasis
9. Enfermedad inflamatoria intestinal
10. HLA-B27 positivo
11. Aumento de la PCR en presencia de dolor lumbar y tras la exclusión de otras causas.

B. Criterios radiológicos

1. Sacroileítis radiológica definida según los criterios modificados de New York, o inflamación aguda sugestiva de sacroileítis en la resonancia magnética

C. Predisposición genética (HLA-B27)

Se clasifican como espondiloartropatía axial si se cumple el criterio de imagen + 1 criterio clínico, o la predisposición genética + 2 criterios clínicos.

*\*\* Si cumple  $\geq 4$  de los siguientes: 1) edad de inicio < 40 años; 2) inicio insidioso; 3) mejoría con el ejercicio; 4) no mejoría con reposo; 5) dolor nocturno (con mejoría tras levantarse).*

- Criterios ASAS para la EspA periféricas

Artritis, entesitis o dactilitis (criterio necesario) y  $\geq 1$  de los siguientes criterios:

1. Uretritis/cervicitis o diarrea aguda en el mes previo
2. Sacroileítis
3. Uveítis
4. Psoriasis
5. Enfermedad inflamatoria intestinal
6. HLA-B27

O, alternativamente,  $\geq 2$  de los siguientes criterios:

1. Artritis
2. Entesitis
3. Dactilitis
4. Dolor lumbar inflamatorio
5. Antecedentes familiares de EspA

#### 1.3.1.4. Diagnóstico de espondilitis anquilosante

Los criterios más utilizados para el diagnóstico de EA son los de Nueva York modificados (76), en los que se basa también el diagnóstico de los pacientes incluidos en este trabajo. Si se cumple un criterio radiológico y un criterio clínico se establece el diagnóstico de EA:



#### A. Criterios clínicos

- 1- Dolor lumbar y rigidez durante más de 3 meses que mejora con el ejercicio pero no se alivia con el reposo
- 2- Limitación de la movilidad de la columna lumbar en los planos frontal y sagital
- 3- Limitación de la expansión torácica en relación a valores normales y corregidos

#### B. Criterios radiológicos

- 1- Sacroileítis bilateral de grado superior a 2
- 2- Sacroileítis unilateral de grado 3 - 4

#### Alteraciones radiográficas de las sacroilíacas en la EA:

- Grado 0: normal.
- Grado 1: sospechoso, osteoporosis yuxtaarticular con imagen de pseudoensanchamiento.
- Grado 2: sacroileítis mínima, alternancia de erosiones con zonas de esclerosis reactiva y pinzamiento articular
- Grado 3: sacroileítis moderada, grado 2 más avanzado con formación de puentes óseos.
- Grado 4: anquilosis ósea, fusión ósea completa.

#### 1.3.1.5. Diagnóstico de artritis psoriásica

Los criterios CASPAR (classification of psoriatic arthritis) (77) son los utilizados actualmente para el diagnóstico de la APs e incluyen características clínicas, dermatológicas y radiológicas. El cumplimiento de criterios CASPAR se basa en la presencia de artritis periférica, axial o entesitis más la suma de 3 puntos en los siguientes hallazgos:

- 1- Presencia actual de psoriasis en la piel o cuero cabelludo, diagnosticada por un reumatólogo o dermatólogo (2 puntos). Historia personal o familiar (familiares de primer y segundo grado) de psoriasis (1 punto)
- 2- Distrofia psoriásica ungueal, incluidos onicolisis, pitting e hiperqueratosis observados en la exploración actual (1 punto)
- 3- Test negativo para el factor reumatoide (1 punto)
- 4- Dactilitis actual o previa diagnosticada por un reumatólogo (1 punto)
- 5- Evidencia radiográfica de neoformación ósea yuxtaarticular. Se trata de una osificación mal definida (excluidos osteofitos) visible en radiografías simples de manos o pies (1 punto)

#### 1.3.1.6. Medición de la actividad en la espondilitis anquilosante y la artritis psoriásica

Se han desarrollados diferentes índices para medir la actividad de la enfermedad en base a características clínicas, funcionales, y datos de laboratorio. La escala de referencia para la EA es el BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) (78), compuesta por 6 ítems que valoran la fatiga, el dolor axial, la entesopatía, la rigidez matinal y la afectación articular periférica. El índice ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score), desarrollado por el grupo ASAS (79) para evaluar la eficacia del tratamiento en ensayos clínicos, es más difícil de aplicar en la práctica clínica diaria.

La medición de la actividad es más compleja en el caso de la APs debido a la gran diversidad de manifestaciones clínicas. El grupo GRAPPA (Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic arthritis) ha tratado de desarrollar herramientas para la evaluación de la actividad de la APs, tanto en ensayos clínicos como en la práctica clínica habitual, aunque por el momento no se dispone de ningún instrumento validado. Se han desarrollado índices compuestos que valoran las características relevantes de la enfermedad, como el CPDAI (Composite Psoriatic Disease Activity Index), que evalúa 5 aspectos (articulaciones periféricas, piel, entesis, dactilitis y manifestaciones axiales) (80) y el PASDAS (Psoriatic Arthritis Disease Activity Score), que incluye amplios aspectos de la enfermedad pero no el componente cutáneo (81). Para la medición de la actividad de la psoriasis el índice más extendido es el PASI (Psoriasis Area and Severity Index) (82).

### **1.3.2. Morbimortalidad cardiovascular en las espondiloartropatías**

La evidencia de ECV en las EspA se centra en la EA y la APs debido a la rareza de las demás formas de EspA y la peculiaridad individual de cada una ellas. Diversos estudios epidemiológicos han puesto de manifiesto un aumento de la morbimortalidad cardiovascular en los pacientes con EspA, siendo la ECV la primera causa de muerte, seguida por la patología oncológica. A los pacientes con EA se les atribuye mayor ratio de mortalidad en términos de razón de mortalidad estandarizada (RME) respecto a la población general. *Papagoras et al.* publicó una revisión de estudios de mortalidad en EA (tabla 2) (83).

**Tabla 2. Estudios de mortalidad en EA**

<b>Cardiovascular disease in SpA / C. Papagoras et al.</b>						
Studies reporting mortality rates due to all causes and due to cardiovascular disease in ankylosing patients in comparison with the general population.						
<b>Author, year (ref.)</b>	<b>Period of observation</b>	<b>Number of patients</b>	<b>x-ray exposure</b>	<b>SMR due to all causes</b>	<b>SMR due to CVD</b>	<b>Percentage of deaths due to CVD</b>
<b>Brown, 1965</b>	1935-1960	14554	Yes	1.8	1.3	26.9%
<b>Simth, 1977</b>	1935-1965	1021	No	1.6	1.4	40%
<b>Radford, 1997</b>	1935-1968	836	No	1.6	1.4	41.1%
<b>Kaprove, 1980</b>	1947-1976	76	Yes	2.62	3.27	50%
		62	No	1.33	1.22	40%
<b>Khan, 1981</b>	1934-1975	56	No	1.32		45%
<b>Simth, 1982</b>	1935-1970	14111	Yes	1.7	1.3	33.9%
<b>Darby, 1987</b>	1935-1980	14106	Yes	1.46	1.2	39%
<b>Lehtinen, 1993</b>	1961-NA	398	No	1.5	1.2	42.1%
<b>Bakland, 2005</b>	1960-NA	534	No	Males 0.2 Females 0.1		
<b>Bakland, 2011</b>	1977-2009	677	No	Males 1.63 Females 1.38		40.2%

SMR: standardised mortality ratio; CVD: cardiovascular disease; NA: not available

Fuente: Papagoras et al. (83)

*Han et al.*, observó mayor frecuencia de ECV, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca, EAP, HTA y dislipemia en pacientes con EA y APs que en controles (84). En otro estudio retrospectivo de una base de datos administrativa se encontró un incremento significativo del riesgo de ECV en los pacientes con EA (85).

En el trabajo de *Bakland et al.*, los factores asociados a una mayor mortalidad entre los pacientes con EA fueron los niveles elevados de PCR, el retraso en el diagnóstico y el uso infrecuente de antiinflamatorios no esteroideos (AINES) (86).

Los resultados de un estudio retrospectivo reciente utilizando datos administrativos demostraron un incremento del riesgo de mortalidad vascular en EA, incluso después de ajustar por los FRCV (87).

En el caso de la APs, la estimación del riesgo cardiovascular (RCV) es más difícil debido a la presencia de psoriasis cutánea que de por sí puede aumentar la mortalidad global y cardiovascular. No obstante, diferentes estudios han demostrado mayor frecuencia de patología cardiovascular en estos pacientes (88), con aumento de la morbilidad por insuficiencia cardiaca, cardiopatía isquémica, EAP, enfermedad cerebrovascular, DM tipo II, hiperlipidemia e HTA, con una prevalencia significativamente mayor que en la población general tras ajustar por edad y sexo (84).

En un estudio publicado en el año 2015, *Ogdie et al.* observó mayor riesgo de eventos cardiovasculares mayores (IAM e ictus) en pacientes con APs que no recibían tratamiento con fármacos

modificadores de enfermedad (FAME), con un riesgo similar al de los pacientes con psoriasis y AR (89). En otro trabajo se comprobó que el nivel de actividad de la enfermedad y la extensión de la inflamación sistémica eran predictores independientes de evento cardiovascular (90). Estos hallazgos son consistentes con los estudios que muestran una asociación entre la carga de inflamación y los diferentes estadios de la arteriosclerosis como la disfunción endotelial (91), y las placas de ateroma (92).

### **1.3.3. La inflamación crónica de las espondiloartropatías y la arteriosclerosis**

La inflamación crónica potencia los efectos de los FRCV y se ha relacionado con arteriosclerosis acelerada y disfunción endotelial (93-95). Las evidencias sobre el efecto independiente de la carga inflamatoria de las EspA sobre el incremento del RCV son cada vez más numerosas. La PCR es un potente marcador de inflamación sinovial y actúa como predictor de la respuesta al tratamiento. Parece existir asociación entre algunos factores de riesgo como la edad, el tabaquismo y particularmente la proporción de grasa corporal, y las concentraciones séricas de PCR y citocinas (47).

Las citocinas liberadas por el tejido sinovial a la circulación sistémica actúan sobre diversos tejidos, como el hígado, el tejido adiposo, músculo esquelético y el endotelio vascular. A través de la acción de diversos mediadores, como el TNF- $\alpha$ , la IL-1 y la IL-6, la inflamación induce disfunción endotelial por desregulación de las moléculas de adhesión y alteración de las propiedades vasodilatadoras y anticoagulantes del endotelio. Además, promueve

una aterogénesis acelerada potenciando los efectos de los FRCV como las alteraciones del metabolismo lipídico y el aumento de la resistencia a la insulina (96).

La inflamación aumenta los niveles de triglicéridos (97) y produce una disminución global de HDL, LDL y colesterol total, con un descenso proporcionalmente mayor de las HDL y su principal proteína, la apolipoproteína A, resultando en un mayor índice de aterogenicidad (98). Las alteraciones en la composición de las moléculas de HDL y la disminución de la apolipoproteína A, merman el efecto antioxidante y de transporte reverso del colesterol HDL, perdiendo así su capacidad ateroprotectora (99). El patrón de dislipemia producido por la inflamación es pro-oxidativo, y las citocinas liberadas también pueden promover la oxidación de las LDL (100). El resultado final es un círculo vicioso en el que las citocinas inducen dislipemia que promueva la oxidación, y ésta aumenta nuevamente la liberación de citocinas por las células endoteliales (96).

Por otro lado, las citocinas, y en especial el  $TNF\alpha$ , pueden impedir la absorción directa de la glucosa, mediada por la insulina, en el músculo esquelético, aumentando así la resistencia periférica a la acción de ésta última (101). Asimismo, la IL-6 y el  $TNF\alpha$  estimulan la lipólisis en el adipocito aumentando el flujo de ácidos grasos libres que desempeñan un papel relevante en la fisiopatología de la resistencia a la insulina (102). Por el contrario, los fármacos anti- $TNF\alpha$  utilizados en el tratamiento de los pacientes con enfermedades inflamatorias reumatológicas han demostrado aumentar la sensibilidad a esta hormona (103).

Finalmente, la actividad inflamatoria induce una serie de adipocinas, como la leptina, la resistina y la visfatina, e inhibe otras como la adiponectina con un efecto neto desfavorable para el RCV (104), ya que la acumulación de la grasa visceral asociada a la disregulación de las adipocinas interviene tanto en el desarrollo de la placa de ateroma como en sus complicaciones (105).

En resumen, los mediadores inflamatorios actúan a nivel local en los lugares de inflamación, como el tejido sinovial en la artritis crónica, y a nivel sistémico sobre diversos tejidos a distancia. Todo este proceso favorece la formación de placas de ateroma así como un estado procoagulante que aumenta el riesgo trombótico de las placas inestables.

### **1.3.4. Los factores de riesgo cardiovascular en la espondilitis anquilosante y la artritis psoriásica**

#### **1.3.4.1. Tabaquismo**

El tabaquismo es un conocido factor de riesgo dosis-dependiente para el desarrollo de la arteriosclerosis. El exceso de mortalidad cardiovascular en las EspA podría explicarse, al menos parcialmente, por una mayor prevalencia de tabaquismo en estos pacientes, sin embargo no se han observado diferencias significativas respecto a los controles (106-108). No obstante, diferentes estudios han revelado que el tabaquismo se asocia a peor pronóstico clínico, funcional y radiológico en los pacientes con EspA axial, lo que origina una disminución importante de su calidad de vida (109, 110).



#### 1.3.4.2. Lípidos

Los resultados de una revisión sistemática realizada en 2011 demostraron que los pacientes con EA presentaban niveles más bajos de colesterol total, HDL y triglicéridos que los sujetos sanos, pero sin diferencias significativas en las LDL ni en el índice aterogénico (111). Algunos trabajos han demostrado una asociación entre los niveles de lípidos, la gravedad clínica, y los marcadores inflamatorios en los pacientes con EA (112). Las diferencias en el perfil lipídico desaparecen tras ajustar por los marcadores inflamatorios (113).

Las principales alteraciones del metabolismo lipídico observadas en la APs son un descenso de las concentraciones séricas de HDL con aumento de los triglicéridos (106, 114). Esta dislipemia es más frecuente en pacientes con enfermedad articular activa, mostrando una relación inversamente proporcional entre los niveles de HDL y Apo AI y los de PCR (106, 115), lo que indica una posible influencia directa del tratamiento inmunosupresor en el perfil lipídico de estos pacientes.

#### 1.3.4.3. Hipertensión arterial

A pesar de que algunos trabajos han documentado un aumento significativo de la presión arterial en los pacientes con EA y APs (84, 106, 116, 117), los resultados del meta-análisis previamente mencionado no encontraron diferencias estadísticamente significativas en la presión arterial sistólica y diastólica entre los casos con EA y los controles (111).

#### 1.3.4.4. Diabetes Mellitus

La asociación entre EA y DM es controvertida. Algunos trabajos apoyan una mayor frecuencia de DM en los pacientes con EA (116, 118), mientras que en otros estudios no se encuentran diferencias respecto a la población general (84, 111).

En la APs la relación parece más consistente. En la revisión realizada por *Jamnitsky et al.*, se recogen varios estudios que muestran mayor prevalencia de DM en este tipo de EspA (119).

#### 1.3.4.5. Índice de masa corporal

La elevación del índice de masa corporal (IMC) aumenta la mortalidad global y especialmente la de causa cardiovascular (120). En general, los pacientes con EA presentan un IMC bajo por lo que éste no se comportaría como FRCV (121). Sin embargo, sí se ha encontrado mayor prevalencia de obesidad en pacientes con APs (119).

#### 1.3.4.6. Hiperhomocisteinemia

Se ha demostrado que la elevación de la concentración plasmática de homocisteína es un factor de riesgo independiente para la enfermedad cerebrovascular, la EAP, la enfermedad coronaria, y la trombosis venosa (122, 123). Es posible que la escala de Framingham haya subestimado el riesgo de enfermedad coronaria en los individuos con hiperhomocisteinemia (124).

La homocisteína es un derivado del metabolismo de la metionina, aminoácido esencial de la dieta. Se metaboliza por dos vías: la transulfuración a cisteína, actuando el fosfato de piridoxal (vitamina B6) como cofactor, y la remetilación a metionina, mediante la tetrahidrofolato reductasa (MTHFR) con participación de la cobalamina (vitamina B12) y el folato (125).

La hiperhomocisteinemia se define por la presencia de una concentración plasmática de homocisteína superior a 15  $\mu$ moles/L. Suele ser de origen multifactorial, con la intervención de factores genéticos, nutricionales (deficiencia de folato, Vitamina B6 y B12), estilo de vida (126), tabaquismo, o medicamentos como el metotrexato y la salazopirina (127). En algunos trabajos recientes se ha observado una elevación de la homocisteína secundaria al estrés oxidativo de la activación inmunológica (125).

En el metabolismo de la metionina también pueden intervenir las alteraciones en la concentración de folatos, vitamina B6 y vitamina B12 (128), de forma que cuando disminuye la concentración de vitaminas B se reduce la transulfuración y la remetilación de la homocisteína a metionina aumentando los niveles de la primera en sangre (125). Los fármacos modificadores de enfermedad, especialmente el metotrexato, disminuyen los niveles séricos de ácido fólico con la subsiguiente elevación de la homocisteína, por lo que los pacientes tratados con metotrexato deben recibir suplementos de ácido fólico (129).

La homocisteína puede favorecer la aparición de la ECV por distintos efectos sobre el endotelio vascular y las CML, como el aumento de la proliferación de éstas últimas, la disfunción endotelial,

la reducción de la disponibilidad del NO, el estrés oxidativo, el incremento en la síntesis de colágeno y el deterioro del material elástico de la pared vascular (130). Asimismo, la homocisteína es capaz de estimular la síntesis de PCR en las CML (131).

Por otra parte, la elevación de la homocisteína sérica se asocia a mayor riesgo de trombosis venosa (132), promueve la adhesión plaquetaria y aumenta los niveles de factores protrombóticos como la  $\beta$ -tromboglobulina, el factor activador del plasminógeno tisular y el factor VII (130).

Los escasos estudios realizados sobre los niveles de homocisteína en los pacientes con EA muestran resultados dispares. En algunos se han demostrado incrementos significativos de las concentraciones de homocisteína en los pacientes con EA (133, 134), en otros no se han observado diferencias significativas con sujetos control (135, 136), e incluso en alguno más se encontró el efecto contrario, es decir, una concentración de homocisteína sérica significativamente menor en los pacientes con EA, sin relación con la actividad de la enfermedad ni con los parámetros de laboratorio (137). *Wei et al.* observó un aumento significativo de homocisteína en los pacientes con EA en tratamiento con FAME (metotrexato, sulfasalazina) respecto a controles sanos y a pacientes no tratados con estos compuestos (138). No obstante, los trabajos de *González-López* y *Geçene et al.* no observaron esta relación entre la hiperhomocisteinemia y la administración de FAME (134, 135).

En los pacientes con APs, se ha documentado presencia de hiperhomocisteinemia en un pequeño número de pacientes, aunque

los escasos trabajos publicados no permiten extraer conclusiones sólidas (139).

#### 1.3.4.7. Vitamina D

La vitamina D es una hormona esteroidea que juega un papel central en el metabolismo óseo. Se estima que, en los países desarrollados, la prevalencia de deficiencia de vitamina D en la población es del 30-50%, debido a inferior síntesis cutánea secundaria a una decreciente exposición solar y, en menor grado, a una dieta inadecuada. Los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D (25-OHD) entre 20 ng/d y 30 ng/dl se definen como insuficiencia, mientras que se habla de deficiencia cuando los niveles son inferiores a 20 ng/dl (140).

Se cree que la vitamina D ejerce efectos beneficiosos a nivel cardiovascular (140) a través de diversos mecanismos como la disminución de la actividad del sistema renina-angiotensina, el aumento de la liberación y sensibilidad a la insulina (141), un efecto protector frente a la angiogénesis (142), y la modulación de la inflamación (143).

La deficiencia de vitamina D se asocia a la mayoría de los FRCV clásicos y a la morbimortalidad cardiovascular (140) aunque no se ha podido demostrar una relación de causalidad. El meta-análisis de *Wang et al.* ha demostrado una relación inversa entre los niveles séricos de vitamina D y el riesgo de ECV (144). La hipovitaminosis D también se ha asociado a disfunción endotelial y algunos trabajos apuntan que los suplementos de vitamina D

mejoran la función endotelial y disminuyen el estrés oxidativo en los sujetos con déficit de vitamina D asintomáticos (145).

Por otro lado, el déficit de vitamina D se ha asociado a mayor riesgo de enfermedades autoinmunes como la AR o el LES (146) aunque por el momento se desconoce si el déficit de vitamina D es causa o efecto del proceso inflamatorio. En el caso de la EA, los resultados de un meta-análisis reciente demostraron una relación inversa entre la actividad de la enfermedad y los niveles de vitamina D (147). Algunos trabajos han mostrado niveles significativamente inferiores de vitamina D en pacientes con EA y APs (148, 149), un hallazgo que no ha sido confirmado en un estudio a nivel nacional (150).

### **1.3.5. Efecto de los fármacos antireumáticos sobre la arteriosclerosis**

#### **1.3.5.1. Antiinflamatorios no esteroideos**

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) son los fármacos más utilizados para el tratamiento de las EspA. Por su acción antiinflamatoria cabría esperar un efecto protector frente a la arteriosclerosis. De hecho, en la prevención de la ECV podría ser de utilidad actuar, de forma simultánea, sobre las diferentes vías de la inflamación (151).

El ácido acetil-salicílico (AAS) produce una inhibición irreversible de la ciclooxigenasa y tiene efecto antiagregante y antiinflamatorio. Está demostrado que el AAS reduce el riesgo de

primer evento cardiovascular, de forma independiente a su acción antiagregante (152). En un estudio realizado en 1997 se observó una correlación entre la reducción del RCV y la disminución de los niveles de PCR, siendo mayor el efecto en los pacientes con concentraciones basales de PCR más elevadas y que con el AAS se iban reduciendo (153).

Por otra parte, los fármacos inhibidores de la ciclooxigenasa 2 (COX-2) se relacionan con un incremento de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares, probablemente debido a que disminuyen la síntesis de prostaciclina, un inhibidor de la activación plaquetaria (154).

#### 1.3.5.2. Corticoides

Los glucocorticoides son compuestos con potente acción antiinflamatoria. Aunque su acción sobre la inflamación mejora los parámetros inflamatorios proaterogénicos, estos fármacos producen efectos proarterioscleróticos. En pacientes con AR los corticoides pueden actuar de distinta forma sobre la ECV: por un lado pueden aumentar el riesgo debido a sus efectos nocivos sobre el metabolismo de la glucosa, el perfil lipídico, el aumento de peso y la HTA (155), y por otro lado pueden disminuir el riesgo por su efecto antiinflamatorio sobre la pared vascular. Además, los efectos de estos fármacos en el tiempo también obedecen a dos patrones distintos: un efecto inmediato durante la exposición y un efecto a largo plazo acumulativo por exposiciones previas (156).

Aunque un meta-análisis de publicación reciente ha revelado una asociación de los corticoides con todos los eventos

cardiovasculares (IAM, fallo cardiaco, ictus) en pacientes con AR (157), no se dispone de suficiente evidencia sobre el efecto de estos compuestos en el RCV de pacientes con APs y la EA, subrayándose la necesidad de llevar a cabo nuevos estudios para esclarecer su papel (157, 158).

#### 1.3.5.3. Fármacos modificadores de la enfermedad (FAME)

El metotrexato y otros FAME podrían disminuir el RCV al actuar sobre la inflamación sistémica. El meta-análisis de *Roubille et al.* (157) apoya esta hipótesis al demostrar una disminución significativa del riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes con EA y APs tratados con FAME, siendo los resultados más concluyentes en el caso de la AR. Estos hallazgos son consistentes con una reducción del riesgo de futuros eventos cardiovasculares del 21% observada en otro meta-análisis sobre pacientes con AR y APs tratados con bajas dosis de metotrexato (159). Además, este fármaco también se ha relacionado con una reducción importante de la mortalidad en los pacientes con AR (160).

#### 1.3.5.4. Fármacos inhibidores del TNF $\alpha$

Como se ha expuesto anteriormente, el TNF $\alpha$  tiene un papel central en la inflamación y, por tanto, en la patogenia de la enfermedad arteriosclerótica y los procesos reumáticos de carácter inflamatorio. Sería de esperar que la acción antiinflamatoria de los inhibidores del TNF $\alpha$  tuviese un efecto favorable en la reducción del RCV en estos pacientes.



En el tratamiento de la EA y la APs se utilizan tanto anti-TNF $\alpha$  clásicos (etanercept, infliximab y adalimumab), como otros más recientes (golimumab y certolizumab Pegol). Los efectos de estos compuestos son más conocidos en la AR, habiéndose observado una reducción del riesgo de todos los eventos cardiovasculares en diferentes revisiones sistemáticas y meta-análisis que, en algunos casos, también han incluido pacientes con APs (157, 161, 162).

El interés en el efecto de los anti-TNF $\alpha$  sobre el RCV en las EspA es cada vez mayor. En un estudio prospectivo se evaluó el efecto de los anti-TNF $\alpha$  en EA, APs y AR durante un año observándose mejor elasticidad de la aorta y menor progresión del grosor íntima-media (GIM) carotídeo en los pacientes tratados con anti-TNF $\alpha$  (163). De forma similar, se ha demostrado que la utilización de una única dosis de infliximab mejora la disfunción endotelial, medida por vasodilatación mediada por flujo (VDMF) en la arteria humeral, en pacientes con EA, una mejoría que se mantiene hasta 12 semanas después del tratamiento (164).

#### **1.4. Arteriosclerosis subclínica**

La enfermedad cardiovascular se caracteriza por un largo tiempo de evolución de curso asintomático, aunque con posibles complicaciones graves. De hecho, la muerte súbita puede ser la primera manifestación de ECV en hasta un 50% de los hombres y un 64% de las mujeres (8, 165). Durante el tiempo transcurrido desde la exposición a un factor de riesgo hasta la presentación de un evento cardiovascular, se producen lesiones estructurales asintomáticas

que pueden ser identificadas mediante la evaluación de órganos diana. Además, se sabe que la detección y el control de los FRCV clásicos no es suficiente para prevenir las complicaciones cardiovasculares. Estas evidencias, junto con la elevada tasa de mortalidad cardiovascular, han potenciado la búsqueda de herramientas para la detección precoz de la enfermedad arteriosclerótica, con el fin de instaurar medidas preventivas en fases más precoces y lograr una mayor disminución del riesgo.

Los marcadores de arteriosclerosis subclínica son un conjunto de hallazgos anatómicos, funcionales o serológicos que permiten diagnosticar la enfermedad arteriosclerótica en su etapa asintomática y, de esta manera, clasificar a los pacientes en la categoría de riesgo apropiada (166).

La eficacia de las medidas preventivas es mayor cuando la intensidad del tratamiento se adecúa al riesgo basal de cada individuo, por lo que es necesario estratificar a la población en función del riesgo. Las dos tablas más utilizadas en nuestro medio para el cálculo del RCV son las del National Cholesterol Education Program-Adult treatment Panel III (NCEP-ATP III) basadas en la ecuación de Framingham modificada por Wilson (167), y las tablas europeas del proyecto SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) (168, 169). La tabla basada en la ecuación de Framingham estima el riesgo de presentar un evento coronario o cerebrovascular, mortal o no, en los 10 años siguientes y considera de alto riesgo un valor  $>20\%$ , situando el punto de corte para iniciar tratamiento en un riesgo  $>10\%$ . Por su parte, las tablas europeas estiman el riesgo de presentar cualquier acontecimiento cardiovascular de tipo aterotrombótico y el riesgo muerte por causa

vascular en los 10 años posteriores, considerando de alto riesgo los valores  $\geq 5\%$  y  $<10\%$ , con un punto de corte  $>5\%$  para iniciar tratamiento.

Aunque las tablas para el cálculo del RCV han supuesto un importante avance, no dejan de tener ciertas limitaciones. Entre ellas es importante señalar la falta de coincidencia en la clasificación de sujetos de alto riesgo con una u otra tabla, la baja sensibilidad, la falta de inclusión de algunos factores de riesgo, el no tener en cuenta la posible modificación de los factores de riesgo en un mismo sujeto a lo largo del tiempo, la minimización del riesgo en individuos jóvenes y su sobreestimación en los de edad avanzada (170).

Asimismo, las tablas de calibración para población española han demostrado infraestimar el RCV en los pacientes con enfermedad reumatológica inflamatoria (171). EULAR (European League Against Rheumatism) ha publicado recientemente una revisión de las recomendaciones de 2009 sobre el manejo del RCV en pacientes con AR, EA y APs en la que se incluye el cribado de placas ateroscleróticas, mediante ecografía carotídea, como parte de la evaluación del RCV en estos pacientes (172).

Todos estos datos subrayan la necesidad de disponer de nuevas herramientas que permitan una mejor estimación del riesgo mediante técnicas no invasivas, fiables, y de bajo coste. En los últimos años se han desarrollado numerosas técnicas de imagen encaminadas a la detección precoz de lesiones cardiovasculares asintomáticas. Las principales ventajas y desventajas de diferentes métodos diagnósticos descritos para el estudio de la arteriosclerosis subclínica se resumen en la tabla 3.

**Tabla 3.** Características de los métodos diagnósticos en arteriosclerosis subclínica

	Ultrasonidos GIM	Ultrasonido Placa	TC	ITB	Rigidez arterial	VDMF
Parámetro	GIM	Presencia, diámetro, volumen, composición	Calcificación arterias coronaria	Presencia EAP	Velocidad onda pulso/índice aumentación	Vasodilatación
Coste	++	++	+++	+	+	++
Accesibilidad	++	++	+++	+	++	++
Seguridad	Buena	Buena	Moderada	Excelente	Excelente	Buena
Valor predictivo	Moderado	Excelente	Excelente	Moderado	Moderado	Bueno
Simplicidad	Bueno	Excelente	Moderado	Excelente	Moderado	Bueno
Fiabilidad	Excelente	Bueno	Moderado	Moderado	Moderado	Baja
Territorio	Carótidas	Carótidas, aorta, femoral	Coronarias	Arterias periféricas	Presión aorta central	Arteria braquial

GIM: grosor íntima-media; TC: tomografía computarizada; VDMF: vasodilatación mediada por flujo

*Adaptada de Ponte et al (166)*

## 1.4.1. Diagnóstico no invasivo de la arteriosclerosis subclínica

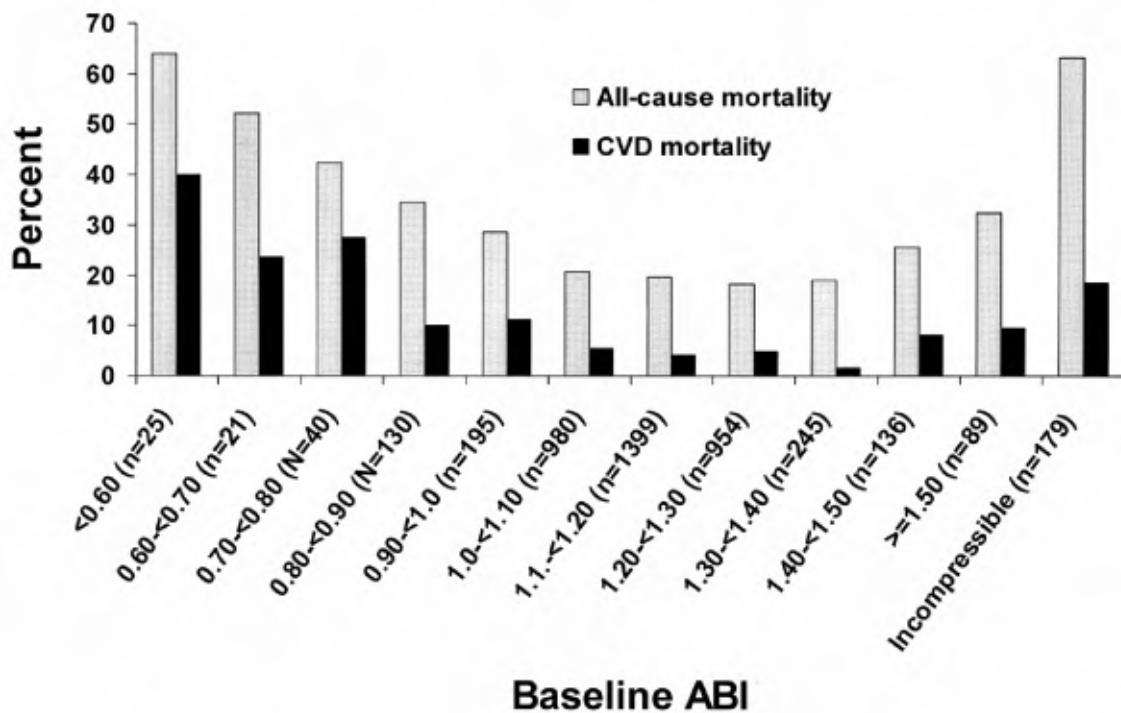
### 1.4.1.1. Índice de presión tobillo-brazo

Es una prueba sencilla, de gran reproducibilidad y bajo coste, útil para el diagnóstico de la EAP asintomática (173). Habitualmente se utiliza un manguito de esfigmomanómetro colocado por encima del tobillo y un doppler para determinar la presión sistólica de las arterias tibial posterior y pedia de ambas extremidades inferiores. Estas presiones se normalizan respecto a la presión sistólica de cada brazo, para obtener el índice tobillo-brazo (ITB). Así se obtienen dos valores de ITB, uno para cada miembro inferior, seleccionando como definitivo el más bajo de los dos.

Un ITB  $<0,9$  presenta una sensibilidad del 95% para identificar una obstrucción mayor del 50% en el territorio vascular de los miembros inferiores en relación con la arteriografía (174). Los sujetos con un ITB disminuido muestran elevada prevalencia de enfermedad coronaria y cerebrovascular, sintomática o asintomática (175). En diferentes estudios prospectivos, un ITB inferior a 0,9 se ha asociado a un aumento del riesgo de mortalidad total, fundamentalmente a expensas de la de origen cardiovascular (176), así como a mayor incidencia de complicaciones coronarias (177), y de ictus (178).

Los sujetos con ITB  $>1,4$  o incompresible se engloban dentro del denominado ITB patológico y tienen un riesgo de mortalidad similar al de los de ITB bajo (figura 4) (179).

**Figura 4.** Mortalidad por todas las causas y mortalidad por ECV según el ITB.



Fuente: Resnick et al (179)

La medición del ITB es un procedimiento muy útil para la estratificación del RCV puesto que permite identificar a los sujetos con arteriosclerosis subclínica y alto riesgo. Su determinación sería especialmente recomendable en personas mayores de 60 años con RCV intermedio, dado que un ITB patológico implicaría la intensificación del tratamiento de los FRCV, la antiagregación y, posiblemente la búsqueda de arteriosclerosis en otros territorios vasculares (180, 181).

#### 1.4.1.2. Ecografía carotídea

La ecografía doppler carotídea es un método incruento, barato, preciso y reproducible que permite evaluar las alteraciones

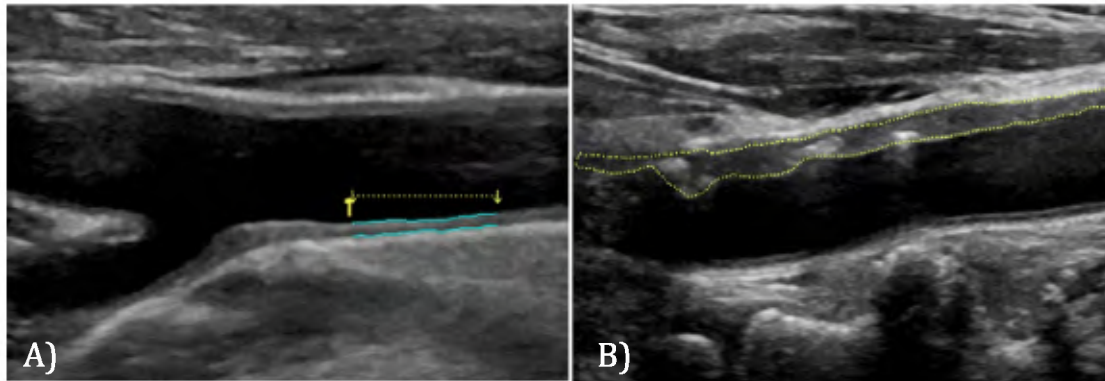
de la pared arterial carotídea, así como la presencia de estenosis y placas de ateroma.

Las dos modalidades de ultrasonido que concentran la atención como marcadores de enfermedad arteriosclerótica son la medición del grosor íntima-media (GIM), y la identificación de placas de ateroma con determinación de su número, tamaño, e incluso composición debido a la diferente ecogenicidad del material lipídico, fibrótico o cálcico de las lesiones.

El GIM se mide mediante la distancia entre las interfases luz-íntima y media-adventicia. La placa arteriosclerótica se define como una estructura focal que invade el lumen arterial al menos 0,5 mm de distancia, o un valor de al menos un 50% de la medición del GIM circundante, o un engrosamiento mayor de 1,5 mm medido desde la interfase media-adventicia a la interfase luz-íntima (182) (figura 5). Diversos estudios prospectivos han demostrado que la presencia de placa de ateroma en las carótidas eleva el riesgo de evento coronario o cerebrovascular entre 1,8 y 4,1 veces (183), considerándose su mera detección como equivalente de alto riesgo.

El GIM está determinado por la edad y la presión arterial sistólica y, se relaciona con los FRCV clásicos como colesterol total, LDL, HDL, tabaquismo y diabetes mellitus (185).

**Figura 5.** GIM en la arteria carótida común en el plano longitudinal (A). Placa de ateroma con calcificación focal en la arteria carótida común (B)



*Fuente: Stella et al (184)*

La presencia de placas de ateroma y el incremento del GIM se consideran indicadores de arteriosclerosis generalizada (186, 187). Se ha demostrado que el GIM tiene una buena correlación con las lesiones coronarias determinadas por coronariografía (188). Asimismo, los estudios epidemiológicos prospectivos han evidenciado que la medición del GIM mejora la predicción de eventos cardiovasculares con respecto a los FRCV clásicos. El aumento del GIM se asocia de forma independiente con el riesgo de padecer un evento coronario o cerebrovascular. Aproximadamente, por cada 0,2 mm de grosor en el GIM aumenta un 28% el riesgo de ictus, y un 33% el de infarto de miocardio, una asociación que no se modifica tras ajustar por los factores de riesgo (189). Así pues, la medición del GIM tiene un alto rendimiento para la identificación de sujetos con elevado RCV (185, 190). La presencia de un GIM elevado, junto con la identificación de placas de ateroma, sirve para reclasificar el riesgo vascular y justificar una actitud diagnóstica y terapéutica más enérgica.

La medición del GIM también se ha utilizado para el seguimiento de algunos tratamientos y como marcador de



progresión de enfermedad. Los resultados de un meta-análisis han demostrado que puede ser un buen marcador de la eficacia del tratamiento para la arteriosclerosis, especialmente en cuanto a fármacos hipolipemiantes (190).

Se considera que el GIM es patológico cuando alcanza valores superiores al percentil 75 correspondiente a su edad y sexo (183). En un estudio de base poblacional, en el que se incluyó a 3161 sujetos, se calcularon los valores de referencia del GIM carotídeo en la población española, observándose que sus principales determinantes son la edad y la presión del pulso. Además, se comprobó que el riesgo coronario aumentó en los sucesivos cuartiles del GIM carotídeo, independientemente de la edad (191).

#### 1.4.1.3. Vasodilatación mediada por flujo

En las arterias sanas se produce una vasodilatación dependiente del endotelio en respuesta a estímulos vasoactivos, farmacológicos o mecánicos, mientras que en diferentes estados patológicos no sólo no se produce esta respuesta vasodilatadora, sino que puede aparecer incluso un efecto vasoconstrictor. Entre los factores estimulantes de la función endotelial se encuentran la acetilcolina, sustancia P, serotonina, bradicinina y trombina. Por otra parte, el roce provocado por un aumento del flujo sanguíneo constituye un estímulo mecánico para la vasodilatación mediada por la liberación del NO (192, 193).

Se define la disfunción endotelial como la imposibilidad del vaso sanguíneo de aumentar su diámetro en respuesta a un

estímulo conocido, debido a una síntesis insuficiente de agentes vasodilatadores en el endotelio (193).

El patrón oro para el estudio de la función endotelial es la arteriografía, que permite evaluar la dilatación de las arterias coronarias inducida por administración intraarterial de acetilcolina. En presencia de arteriosclerosis o factores que alteren la biología del endotelio no se produce la dilatación de la arteria o incluso aparece vasoconstricción (respuesta paradójica a la acetilcolina). La respuesta a la isquemia en la arteria humeral de estos sujetos también puede estar alterada, observándose una asociación en la modificación de la respuesta entre ambos territorios, independientemente de la edad, sexo y factores de riesgo (194, 195). Esta relación se ha encontrado en estudios necrópsicos, con una cantidad similar de lesiones en la arteria humeral y en las coronarias lo que convierte a la arteria humeral en “subrogada” de las coronarias (196). Los mejores predictores de la disminución de la respuesta vasodilatadora en la arteria humeral son la disfunción endotelial en las coronarias y la presencia de cardiopatía coronaria, lo que demostró la validez del método no invasivo en pacientes con riesgo coronario (194).

En la actualidad, la ultrasonografía es el procedimiento más utilizado para medir la vasodilatación mediada por flujo (VDMF) en la arteria humeral ya que es un método no invasivo y de alta resolución. Se basa en la liberación endotelial de sustancias vasodilatadoras en respuesta al aumento de la fuerza de cizallamiento que se produce por el aumento del flujo sanguíneo tras un breve periodo de isquemia distal, producida por un manguito neumático, colocado en el antebrazo. El incremento en el diámetro

de la arteria braquial es una medida indirecta de la liberación de sustancias vasodilatadoras, y por tanto de la vasodilatación endotelio-dependiente (192).

La VDMF se mide como el porcentaje de cambio en el diámetro de la arteria humeral entre la situación basal y post-isquemia. La disfunción endotelial definida como una VDMF igual o menor de un 4,5% tiene una sensibilidad del 71% y una especificidad del 81% para la predicción de enfermedad arterial coronaria (197).

### Edad y sexo

En la población general la respuesta endotelial es mayor en los jóvenes y decrece progresivamente con la edad (el endotelio de los jóvenes tiene mayor capacidad para producir y/o liberar NO) (198, 199). La función endotelial también es mayor en las mujeres, especialmente hasta la quinta década de la vida, debido a la acción agonista de los estrógenos para la producción y/o liberación del NO que desaparece con la menopausia (200), y a que al ser la presión de rozamiento directamente proporcional a la velocidad del flujo e inversamente proporcional al cuadrado del radio, las mujeres presentan mayor dilatación debido a su menor diámetro arterial en relación a los hombres (198).

### Factores de riesgo

Los factores de riesgo alteran la función endotelial, reduciendo su capacidad de producción y/o liberación de NO (201). Este efecto ha sido observado en la hipercolesterolemia (202), el

tabaquismo (203), la HTA (204), la diabetes (205), y la hiperhomocisteinemia (206). La disfunción endotelial provocada por tabaquismo está en relación con el número de cigarrillos diarios y, aunque la función endotelial mejora tras el abandono del hábito, no se recupera totalmente hasta después de varios años (203). La hipercolesterolemia reduce la respuesta endotelial y el descenso de los niveles de colesterol mejora la respuesta vasodilatadora endotelial (207).

#### Significado pronóstico

La disfunción endotelial en los lechos vasculares coronarios y periféricos es capaz de predecir complicaciones cardiovasculares, independientemente de los factores tradicionales de riesgo coronario (208). En un estudio prospectivo, con una amplia muestra de sujetos sanos, la VDMF fue el mejor predictor independiente de eventos cardiovasculares, observándose un aumento significativo del riesgo de complicaciones cardiovasculares en los individuos con una VDMF inferior al 10,7% (209).

#### 1.4.1.4. Cuantificación del calcio parietal coronario

La identificación de calcio coronario es un indicador de la presencia de enfermedad ateromatosa (210), existiendo una relación directamente proporcional entre el depósito de calcio parietal coronario y la magnitud de la arteriosclerosis coronaria (211).

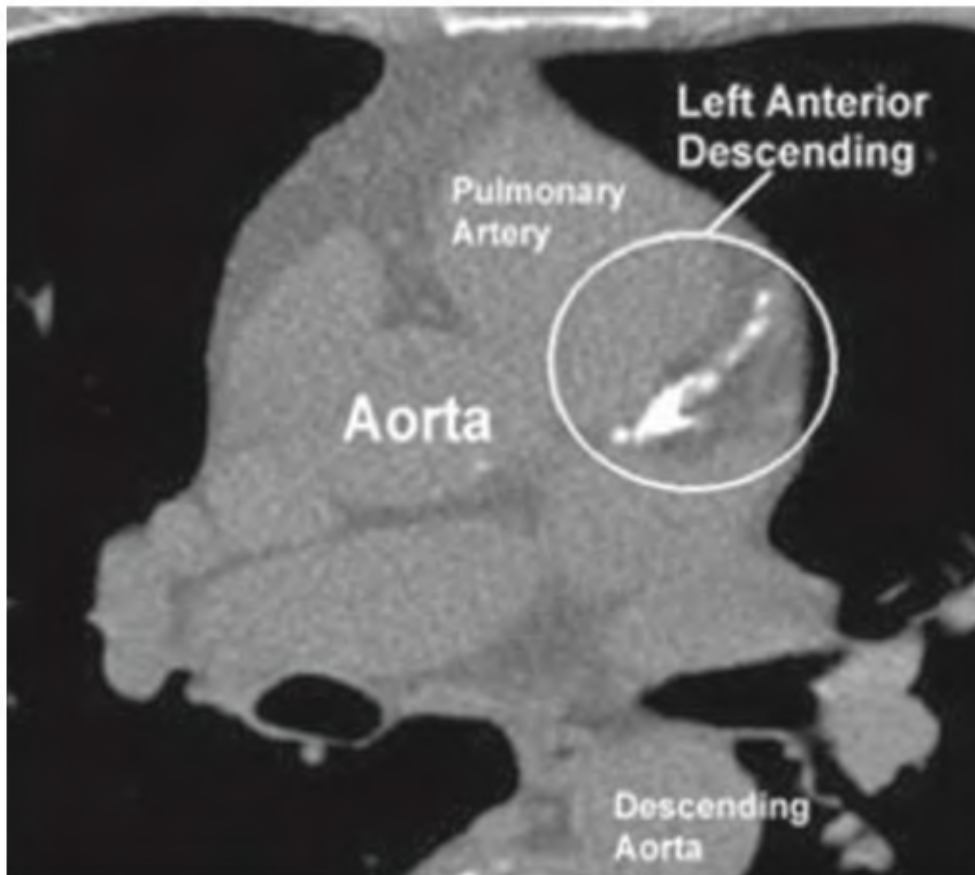
La tomografía axial computarizada multicorte (TCMC) proporciona una valoración directa del calcio coronario (figura 3) que se cuantifica mediante el score de calcio coronario (SCC) de

*Agatston* (212), validado en distintas poblaciones, y con gran valor pronóstico para el riesgo de futuros eventos coronarios (213). Los valores establecidos son: carga aterosclerótica coronaria mínima (SCC 0-10), leve (SCC 11-100), moderada (SCC 101-400), o severa (SCC >400).

La determinación de calcio coronario, combinada con los test diagnósticos provocadores de isquemia, incrementa de forma significativa la sensibilidad para detectar una enfermedad coronaria obstructiva (214). Aunque la mayoría de los síndromes coronarios agudos se deben a la rotura de una placa inestable y el SCC no identifica directamente la placa vulnerable, es evidente que los pacientes con mayor carga ateromatosa en sus arterias coronarias presentarán con mayor probabilidad placas vulnerables (213).

El cribado del calcio coronario mediante TCMC es un método mucho más útil para evaluar el riesgo de eventos cardíacos agudos en personas asintomáticas que en pacientes con enfermedad coronaria conocida. Además, mejora la predicción del riesgo coronario a 10 años en los sujetos con riesgo intermedio (215).

**Figura 6.** Calcificación de la arteria descendente anterior en el TC coronario.



*Fuente: Kuvin et al (208)*

#### 1.4.1.5. Rigidez arterial

La rigidez arterial es un buen parámetro de detección de arteriosclerosis subclínica. Varios estudios han demostrado su valor predictivo independiente para futuros eventos cardiovasculares. La medición de la velocidad de la onda del pulso carotídeo-femoral (aórtico), es una técnica no invasiva y reproducible y, es el método de elección para evaluar la rigidez arterial (216).

La velocidad de la onda del pulso (VOP) es la rapidez con la que la onda de presión generada por el ventrículo izquierdo se

transmite desde la aorta a todo el eje aorto-ilíaco. Se calcula mediante el tiempo requerido por la onda de presión para pasar entre la carótida común y femoral a una distancia medida sobre la superficie corporal. Se expresa como relación distancia/tiempo (m/s) (216, 217). El método más utilizado para obtener las ondas de pulso es un tonómetro que recoge los registros de las ondas de pulso arterial en relación a un punto fijo del ciclo cardíaco (218).

Se ha visto que la relación entre la rigidez aórtica y los episodios cardiovasculares es continua y, en las guías europeas para el manejo de la HTA se incluye el punto de corte de VOP >12 m/s a nivel carótido-femoral como marcador de lesión de órgano diana (219).

## **1.5. Arteriosclerosis subclínica en la espondilitis anquilosante y la artritis psoriásica**

La arteriosclerosis acelerada y el aumento de la morbimortalidad cardiovascular han sido asociados a las enfermedades reumáticas de carácter inflamatorio, principalmente la AR y el lupus eritematoso sistémico (LES). El estudio de la ECV en los pacientes con EspA se ha iniciado de forma más tardía, especialmente en la última década.

### 1.5.1. Estudio de la enfermedad carotídea

En los últimos años, se ha utilizado la medición del GIM y la identificación de las placas de ateroma en las arterias carótidas para evaluar la arteriosclerosis preclínica en los pacientes con EspA y tratar de demostrar la relación entre la inflamación crónica, debida a la enfermedad reumatológica, y la arteriosclerosis acelerada. La mayoría de estos estudios son descriptivos y tratan de comparar el GIM de pacientes con EspA con el de controles sanos, si bien, encontramos menor número de publicaciones en relación a la identificación de placas de ateroma.

Los estudios que evalúan el GIM carotídeo en pacientes con EA muestran resultados controvertidos. En algunos trabajos no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas respecto a los controles (135, 136, 220-222). Sin embargo, en otras series sí se ha observado un aumento significativo del GIM (223-225). En un estudio realizado en 64 pacientes con EA sin manifestaciones clínicas de ECV, *González-Juanatey et al.* observó un aumento del GIM y una mayor prevalencia de placas de ateroma en los casos de EA respecto a los sujetos sanos. La duración de la enfermedad y los niveles de VSG en el momento del diagnóstico fueron factores determinantes de la presencia de placas de ateroma en las arterias carótidas (226). Otros autores han observado una correlación entre el GIM y la duración de la enfermedad (158, 227). En el meta-análisis de *Mathieu et al.* se analizaron 6 estudios que evaluaban el GIM en pacientes con EA, demostrándose un incremento significativo de este parámetro respecto a la población sana (111).



En el caso de la APs existe menor variabilidad en los resultados, habiéndose encontrado un incremento del GIM en diferentes estudios (106, 228). En un meta-análisis de 2015 en el que se incluyeron 16 estudios caso-control, con 898 pacientes de APs, se demostró un incremento significativo del GIM, mayor frecuencia de placas de ateroma y disminución significativa de la VDMF en estos pacientes respecto a los controles (229).

Algunos estudios relacionan el GIM y la presencia de placas de ateroma con el tratamiento farmacológico, tanto en la EA como en la APs. *Tam et al.*, en un trabajo publicado en 2014, sugiere que el tratamiento con fármacos anti-TNF $\alpha$  puede ser efectivo para frenar la progresión del GIM en los pacientes con EA, APs y AR (230). Otra publicación más reciente mostró que en los pacientes con EA tratados con anti-TNF $\alpha$  la progresión del GIM era más lenta que en los que interrumpieron el tratamiento, probablemente debido al control de la inflamación y a la mejoría del perfil lipídico que producen estos fármacos (231). Sin embargo, en un estudio prospectivo de 32 pacientes con APs tratados con anti-TNF $\alpha$  durante 2 años, se produjo una progresión significativa del GIM a pesar de la mejoría clínica (232).

### **1.5.2. Estudio de la función endotelial**

Respecto a la población general, el aumento del riesgo en pacientes con EA es de 1,5 para la arteriosclerosis, 1,7 para la enfermedad cerebrovascular, 1,2-4,4 para la cardiopatía isquémica, y 1,6 para la EAP. En el caso de la APs los incrementos de riesgo son de 1,3 para la cardiopatía isquémica y la enfermedad cerebrovascular y 1,6 para la EAP, en relación a la población

general. Estos aumentos del riesgo en EA y APs son comparables a los de la AR (84).

La VDMF en la arteria humeral es el procedimiento más empleado para evaluar la función endotelial en pacientes con patología reumática y autoinmune, principalmente AR (94, 233, 234).

A diferencia de la AR, son pocos los trabajos que han evaluado la función endotelial en los pacientes con EA. *Sari et al.* observó una disminución significativa de la función endotelial en una cohorte de 54 pacientes con EA respecto a los controles, la reducción de la VDMF se correlacionaba con los marcadores de actividad de la enfermedad (222). El estudio de *Bodnár et al.* produjo resultados similares en 43 pacientes con EA, y la disminución de la VDMF se correlacionó con el aumento del GIM (158).

En la APs existen mayores evidencias sobre la afectación de la función endotelial. En un trabajo de 2016, se observó una disminución significativa de la VDMF en 40 pacientes con APs, sin FRCV, respecto a los controles (235). En un estudio previo se obtuvo una disminución de la VDMF en una serie 50 pacientes con APs sin manifestaciones clínicas de ECV y sin FRCV, además de una correlación entre los niveles de PCR y VSG en el momento del diagnóstico y la disfunción endotelial (91), resultados consistentes con los de otros autores (229, 236-238).

### **1.5.3. Diagnóstico de enfermedad arterial periférica**

Varios estudios han demostrado la mayor prevalencia de EAP, medida por un ITB alterado, en pacientes con AR y LES (239-

241). Parece ser que también hay mayor prevalencia de EAP en EA y APs (84), aunque el número de trabajos es significativamente menor. En un estudio que evaluaba la arteriopatía periférica en miembros inferiores en enfermedades inflamatorias, los pacientes con EspA presentaron mayor prevalencia de EAP que no se explicaba por los FRCV clásicos (242). Estos datos subrayan la necesidad de realizar nuevos estudios que tengan como objetivo la evaluación de la EAP en los pacientes con EspA.

## **2. JUSTIFICACIÓN**

- Los pacientes con EA y APs presentan un incremento de la mortalidad respecto a la población general, siendo la ECV la primera causa de muerte (83). Se cree que el principal mecanismo subyacente a este incremento de morbimortalidad cardiovascular es una arteriosclerosis acelerada favorecida por la inflamación crónica, los FRCV y un sustrato genético, entre otros factores.
- El aumento del RCV en los pacientes con EA y APs subraya la necesidad del diagnóstico precoz de la enfermedad arteriosclerótica para instaurar el tratamiento adecuado lo antes posible. Los métodos no invasivos de evaluación de la afectación vascular subclínica han demostrado su valor para la detección de los pacientes con mayor riesgo de ECV (176, 183, 215).
- A pesar de que se ha descrito mayor prevalencia de ateromatosis carotídea subclínica y disfunción endotelial en los pacientes con EA (222-226) y APs (106, 228, 229, 235), los determinantes de esta afectación vascular no han sido suficientemente estudiados.
- La hiperhomocisteinemia es un factor de riesgo independiente para la enfermedad cerebrovascular, la EAP y la enfermedad coronaria (122, 123), pero se dispone de poca información sobre los niveles de homocisteína en las EspA y su posible implicación en el desarrollo de la arteriosclerosis acelerada.

- Con este estudio se pretende profundizar en el conocimiento de la prevalencia y determinantes de la arteriosclerosis subclínica en los pacientes con EA y APs, y su posible relación con los niveles de homocisteína.

### **3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

### 3.1. Hipótesis

En pacientes con EA y APs la arteriosclerosis subclínica, definida por la ateromatosis carotídea, la disfunción endotelial y la enfermedad arterial periférica, podría estar en relación con una mayor prevalencia de hiperhomocisteinemia.

### 3.2. Objetivos

Principal:

- Estimar la prevalencia de arteriosclerosis subclínica (GIM y placas de ateroma en las arterias carótidas e ITB), y disfunción endotelial (VDMF en la arteria humeral) en pacientes con EA y APs y analizar su relación con los niveles séricos de homocisteína.

Secundarios:

- Analizar la frecuencia de factores de riesgo cardiovascular clásicos en estos pacientes.
- Estudiar los posibles determinantes de la arteriosclerosis subclínica y la disfunción endotelial, relacionados con características clínicas o bioquímicas de la afectación reumática (reactantes de fase aguda, vitamina D, tratamiento biológico, etc).
- Evaluar posibles diferencias en la afectación vascular entre pacientes con EA y APs.



## **4. PACIENTES Y MÉTODOS**

## **4.1. Diseño y ámbito del estudio**

Estudio observacional descriptivo transversal realizado en el Hospital Universitario HM Sanchinarro (HUHMS) de Madrid.

## **4.2. Pacientes**

Pacientes diagnosticados de EA y APs, procedentes del Servicio de Reumatología de los hospitales del Grupo HM de Madrid, a los que se les realizó el estudio vascular en el periodo comprendido entre los meses de julio de 2012 y enero de 2017. El estudio vascular es solicitado de forma rutinaria por el Servicio de Reumatología a los pacientes con enfermedades inflamatorias reumatológicas.

### **4.2.1. Criterios de inclusión**

1. Pacientes de ambos sexos, con edades comprendidas entre los 18 y los 75 años, diagnosticados de EA según los criterios de Nueva York o de APs según los criterios de CASPAR.

### **4.2.2. Criterios de exclusión**

1. Diagnóstico previo de enfermedad vascular arteriosclerótica (cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular, enfermedad arterial periférica).

2. Presencia de otras enfermedades inflamatorias autoinmune (vasculitis, esclerosis múltiple, etc).
3. Existencia de comorbilidades que condicionan la supervivencia a medio plazo (neoplasias, signos de insuficiencia cardiaca o fracción de eyección del ventrículo izquierdo inferior al 45% en el ecocardiograma, enfermedades neurodegenerativas, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cirrosis hepática, insuficiencia renal crónica).
4. Embarazo o lactancia

#### **4.2.3. Muestreo**

Se utilizó un muestreo de conveniencia, de forma consecutiva, a medida que llegaban a la consulta a partir de la fecha de inicio del estudio.

#### **4.2.4. Consideraciones éticas**

La recogida de información de los pacientes se realizó de forma totalmente anónima y no se realizó ninguna intervención ni prueba diagnóstica diferente a las indicadas, de forma rutinaria, por los especialistas del Servicio de Reumatología de los hospitales HM de Madrid. Por consiguiente, no se consideró necesaria la petición expresa de un consentimiento informado específico para este estudio.

Durante el desarrollo del trabajo todos los investigadores participantes asumieron las obligaciones establecidas en la Ley

Orgánica 15/1999 sobre Protección de datos de carácter personal, especialmente lo previsto en el Real Decreto 1720/2007 Reglamento de desarrollo de la citada Ley. Del mismo modo, los procedimientos se ajustaron a todo lo establecido en la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica.

## **4.3. Metodología**

### **4.3.1. Fuentes de información**

El estudio de la arteriosclerosis subclínica se llevó a cabo, de forma protocolizada y no invasiva, en el laboratorio vascular del Servicio de Angiología y Cirugía Vascular del HUHMS. Las demás variables del estudio se obtuvieron, de forma retrospectiva, a partir del programa de historia clínica electrónica HOSMA de los hospitales HM de Madrid.

### **4.3.2. Mediciones y variables**

Variables de resultado (ver en el apartado de técnicas y protocolo del estudio vascular):

- Grosor íntima-media (GIM) de la arteria carótida común (ACC) y del bulbo carotídeo (lados derecho e izquierdo), expresado en mm.
- Presencia de placas de ateroma carotídeas: no, unilateral, bilateral.

- Grado de estenosis carotídea: no significativa (<50%), estenosis significativas (51-70%), estenosis severa-crítica (71-99%), y oclusión.
- Vasodilatación mediada por flujo (VDMF) en la arteria humeral, expresado en porcentaje.
- Índice tobillo-brazo (ITB) en ambos miembros inferiores

Variables independientes o explicativas:

1. Factores socio-demográficos y características clínicas de la afectación reumática:
  - Sexo
  - Tiempo de evolución de la enfermedad desde su diagnóstico (años)
  - Edad de inicio de los síntomas
  - Edad en el momento del diagnóstico
  - Edad en el momento del estudio
  - Tipo de enfermedad: EA y APs
2. Factores de riesgo cardiovascular:
  - Tabaquismo: nunca (nunca ha fumado regularmente), ex-fumador (al menos 1 año sin fumar), y fumador activo (incluye los que han dejado de fumar hace menos de 1 año).
  - Diagnóstico previo de hipertensión arterial
  - Diagnóstico previo de diabetes mellitus
  - Diagnóstico previo de hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia o ambos
  - Diagnóstico previo de enfermedad tromboembólica venosa
  - Índice de masa corporal (IMC): calculado en kg/m<sup>2</sup>.
  - Obesidad: definida por el IMC  $\geq 30$ .

3. Variables analíticas: según los parámetros de referencia del HUHMS. La muestra fue extraída entre las 4 semanas previas y las 4 posteriores a la realización del estudio vascular:
  - Colesterol total (valores normales: 100 - 200 mg/dL)
  - Colesterol LDL (valores normales: <155 mg/dL)
  - Colesterol HDL (valores normales: >35 mg/dL)
  - Triglicéridos (valores normales: 40-150 mg/dL)
  - Velocidad de sedimentación globular (VSG) (valores normales: <15 mm/h)
  - Proteína C reactiva (PCR) (valores normales: <5 mg/dl)
  - Homocisteína plasmática (valores normales: <15  $\mu$ moles/L)
  - Vitamina D (valores normales: >30  $\mu$ g/L, insuficiencia 20-30  $\mu$ g/L, déficit < 30  $\mu$ g/L)
  - Factor reumatoide (FR) (negativo: <14 UI/ml)
  - Estudio genético: HLA-B27 (positivo/negativo)
4. Variables relacionadas con el tratamiento
  - Antiinflamatorios no esteroideos (AINES)
  - Corticoides
  - Fármacos modificadores de enfermedad (FAME)
  - Tratamiento biológico

Todas las variables de tratamiento están codificadas como nunca; <1 mes; >1 mes y <1 año; >1 año.

Se diseñó una base de datos en Excel® en la que se introdujeron las distintas variables del estudio, independizadas en dos hojas de datos complementarias, una con las variables reumatológicas y la otra con los parámetros vasculares.

### 4.3.3. Técnicas y protocolo del estudio vascular

El estudio fue realizado por dos médicos del Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Este estudio consta de:

- Eco-doppler carotídeo: medición del grosor íntima-media, descripción de las placas de ateroma y estudio hemodinámico.
- Estudio no invasivo de la función endotelial mediante eco-doppler de la arteria humeral.
- ITB en ambos miembros inferiores para el diagnóstico de la enfermedad arterial periférica.

La exploración se realiza en un ambiente tranquilo y con luz atenuada manteniendo al paciente en posición decúbito supino. El protocolo del estudio no alteró el seguimiento y manejo habitual de estos pacientes.

#### Equipos

- Eco-doppler color Samsung Medison (Sonoacer7), con sonda lineal de alta frecuencia (>7,5 MHz) para la exploración carotídea y el estudio de la función endotelial.
- Equipo de medición de presión Microlife para la toma de presión simultánea y automática para el cálculo del ITB en miembros inferiores.

#### 4.3.3.1. Eco-doppler carotídeo

Se coloca al paciente con el cuello extendido y ligeramente rotado hacia el lado contrario al eje carotídeo que va a ser

explorado. Con la sonda lineal de alta frecuencia (>7,5 MHz) se realiza un examen morfológico en modo B, en escala de grises, en la posición transversal del transductor, para obtener una primera impresión de la anatomía y las posibles alteraciones morfológicas. Posteriormente se realiza un barrido longitudinal desde la clavícula hasta la mandíbula, lo más distal posible. En una primera visualización se identifica la ACC, la bifurcación carotídea, la arteria carótida interna (ACI), y la arteria carótida externa (ACE), y se localizan las placas y posibles áreas de obstrucción, si las hay. Se mide el GIM de la ACC y del bulbo carotídeo, y se describe la morfología de las placas de ateroma en caso de haberlas.

Tras examinar la morfología, se procede a realizar el estudio hemodinámico identificando las alteraciones del flujo y midiendo las velocidades de pico sistólico y la velocidad telediastólica de ACC, ACI y ACE en ambos ejes carotídeos y con ángulo de incidencia de 60°.

Se exploran las arterias vertebrales, en dirección proximal y distal entre las apófisis transversas, registrándose su permeabilidad, la dirección espontánea del flujo, y la velocidad con el fin de valorar posibles estenosis.

### I. Examen morfológico

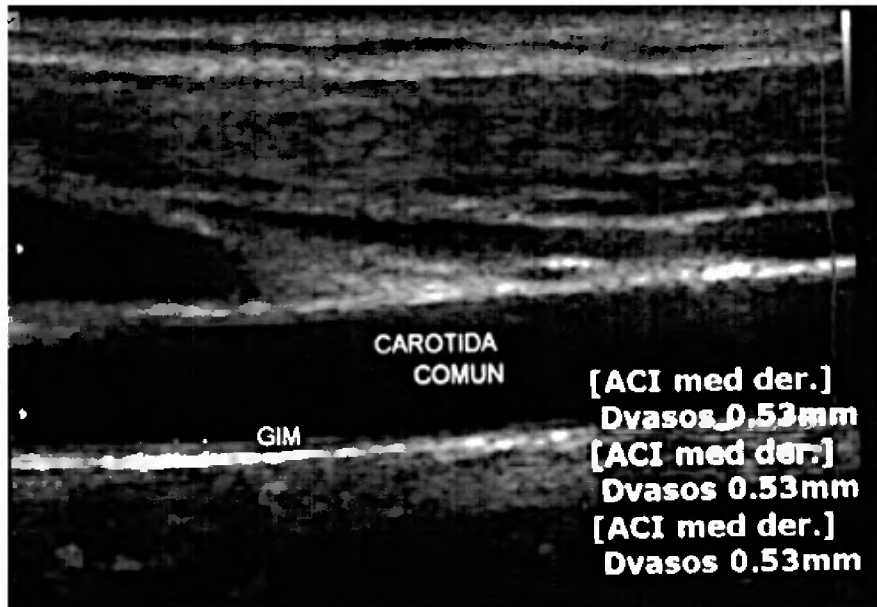
#### a) Medición del grosor íntima-media

Se realiza según las recomendaciones del consenso de Mannheim en medición del GIM carotídeo (182). De forma manual, en modo B y en escala de grises, con la imagen congelada, se mide



la distancia entre dos estructuras ecogénicas diferentes: la más interna corresponde a la interfase luz-íntima y la más externa a la media-adventicia (figura 7).

**Figura 7.** Medición del GIM.



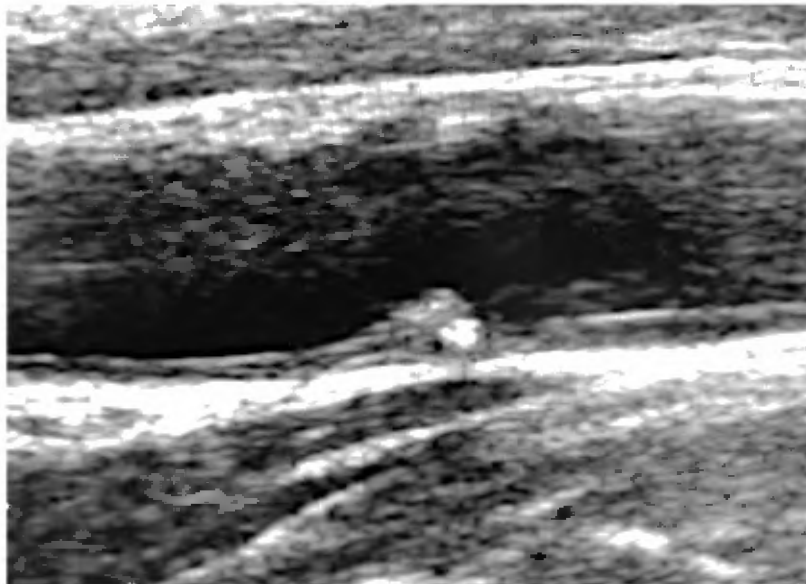
*Fuente: Servicio de Angiología y cirugía vascular HUHMS*

Las mediciones se realizan en la cara posterior de la ACC en su segmento medio (1 cm proximal a la dilatación del bulbo carotídeo), como el promedio de tres determinaciones en un segmento de 1 cm. Posteriormente se mide el GIM del bulbo carotídeo en la cara posterior en una única determinación. Estas mediciones se realizaron en ambos ejes carotídeos. El GIM carotídeo medio se definió como el promedio de las medidas del GIM derecha e izquierda en los segmentos de ACC. El GIM máximo se determinó por el mayor valor del GIM de entre las 4 localizaciones estudiadas, ambas ACC y bulbos carotídeos. Se definió como GIM patológico un GIM máximo  $>0,9$  mm (219).

## b) Caracterización de la placa de ateroma carotídea

Se consideró la existencia de placa de ateroma ante un grosor endotelial superior a 1,5 mm, medido desde la interfase lumen-íntima hasta la interfase media-adventicia (figura 8). Se describieron el número, la localización, extensión, y el tipo de placa según su ecogenicidad en base a la composición de la placa.

**Figura 8.** Placa de ateroma en la arteria carótida común.



*Fuente: Servicio de Angiología y Cirugía Vascular HUHMS*

Para la descripción del tipo de placa, según su ecogenicidad, se utilizó la clasificación de *Geroulakos et al. (243)*:

- Tipo I: predominantemente ecolucente.
- Tipo II: predominantemente ecolucente con pequeñas áreas de ecogenicidad
- Tipo III: predominantemente ecogénica con pequeñas áreas de ecolucencia
- Tipo IV: predominantemente ecogénica

- Tipo V: inclasificable, placas calcificadas con sombra posterior que impide su correcta valoración

## II. Estudio hemodinámico

La estimación del grado de estenosis se fundamenta en parámetros hemodinámicos. Las mediciones doppler obtenidas en la porción estenótica de la luz carotídea, con ángulo de incidencia de 60°, constituyen la base para la valoración de la estenosis. El grado de estenosis carotídea se determinó en base a los siguientes parámetros:

- Ensanchamiento espectral
- Velocidad sistólica pico
- Velocidad telediastólica
- Ratio de velocidad sistólica

El parámetro doppler mejor documentado y más fidedigno para cuantificar la severidad de la estenosis carotídea es la velocidad pico sistólica. La medición de la velocidad pico sistólica y diastólica puede verse afectada en caso de obstrucción de la arteria carótida contralateral, por lo que se utilizó el ratio de velocidad sistólica para evitar los efectos de la variabilidad fisiológica en caso de lesión obstructiva bilateral.

El grado de estenosis se estratificó siguiendo las recomendaciones de consenso de la Sociedad Americana de Radiología (244):

- Normal o leve: 0 - 20 %
- Estenosis moderada: 21 - 50 %
- Estenosis significativa: 51 – 70%
- Estenosis severa-crítica: 71 – 99%
- Oclusión: 100%

Los criterios diagnósticos de consenso para el diagnóstico de la estenosis de la arteria carótida interna se resumen en la tabla 4.

**Tabla 4.** Criterios diagnósticos de estenosis de la arteria carótida interna.

Grado de estenosis	Parámetros primarios		Parámetros adicionales	
	VPS ACI (cm/s)	% en modo B según placa	ACI/ACC VPS	ACI VTD
Normal	<125	sin placa	<2	<40
<50%	<125	<50%	<2	<40
50-69%	125-230	≥50%	2-4	40-100
≥70-99%	>230	≥50%	>4	>100
Pseudo-oclusión	Alta, baja, no detectable	Placa con luz visible	Variable	Variable
Oclusión total	No detectable	Visible, sin detectar luz	No aplicable	No aplicable

ACI: arteria carótida interna; VPS: velocidad pico sistólica; VTD: velocidad telediastólica

*Fuente: Grant et al (244)*

### III. Calidad de la exploración

En todas las exploraciones se valoró la calidad y fiabilidad del estudio siguiendo las recomendaciones del Capítulo de Diagnóstico Vascular No Invasivo (CDVNI) de la Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vascular (SEACV) (245).

#### 4.3.3.2. Estudio no invasivo de la función endotelial

Se evaluó la capacidad de vasodilatación del endotelio en la arteria humeral derecha tras un periodo de isquemia transitoria de 4 minutos. Para ello, y siguiendo la guía descrita por *Corretti et al.* (246), se utilizó un transductor lineal de alta frecuencia (>7,5 Mhz) con el paciente en decúbito supino y con el miembro superior derecho extendido.

Se realizó eco-doppler de la arteria humeral derecha en el plano longitudinal, 3 cm proximal a la fosa antecubital marcando el lugar de aplicación de la sonda. En situación basal se midió el flujo de la arteria con doppler pulsado y ángulo de incidencia de 60°. Para valorar el diámetro de la arteria se fijó la imagen en modo B y escala de grises, y se realizaron tres determinaciones manuales de la interfase íntima-íntima en un segmento de 1 cm, calculándose posteriormente la media. Con el fin de crear el estímulo del flujo en la arteria humeral se colocó el manguito de presión por encima de la fosa antecubital insuflándolo por encima de la presión sistólica para ocluir la arteria. Al desinflarse el manguito se volvió a medir el diámetro de la arteria humeral para valorar la respuesta a la hiperemia, realizándose dos mediciones, una inmediatamente después de deshinchar el manguito y otra 60-75 segundos después.

Todas las mediciones se llevaron a cabo en diástole. Para el cálculo de la VDMF se tomó la mayor de las dos mediciones postisquemia.

La VDMF, expresada como un porcentaje, se determinó mediante el cociente entre la variación de diámetro producida por la isquemia y el diámetro basal, utilizando para su cálculo el diámetro mayor post-isquemia. La disfunción endotelial se definió por una VDMF igual o inferior al 10%, y se consideró severa con valores <5% (209).

$$VDMF (\%) = \frac{\text{diámetro postisquemia} - \text{diámetro basal}}{\text{diámetro basal}}$$

#### 4.3.3.3. Índice tobillo-brazo (ITB)

Con el paciente en decúbito supino, se colocaron los manguitos de presión a nivel humeral y por encima del tobillo para la toma de presión simultánea, obteniendo de forma automática el ITB (figura 9) para la detección no invasiva de la enfermedad vascular periférica subclínica. La exploración se llevó a cabo en ambos miembros inferiores. Se definió un ITB normal por un valor entre 0,9 y 1,4 (179).

**Figura 9.** Medición automática del ITB.



*Fuente: Servicio de Angiología y Cirugía Vascular HUHMS*

#### **4.4. Análisis estadístico**

El análisis estadístico se estructuró en los siguientes procedimientos:

1. *Descripción de las características de la muestra de análisis* mediante medidas de tendencia central (media, mediana) y de dispersión (desviación estándar y rango intercuartílico), y tablas de frecuencia con distribución de porcentajes para variables cuantitativas y cualitativas, respectivamente.
2. *Creación de las medidas de resultado:* placas de ateroma, GIM, ITB, y disfunción endotelial.

3. *Búsqueda de asociaciones:* entre las variables de resultado definidas previamente y las variables clínicas (tiempo de evolución de la enfermedad, sexo, edad, tipo de afectación, tratamiento biológico), y analíticas (reactantes de fase aguda, vitamina D, homocisteína). Las posibles asociaciones bivariantes se estudiaron mediante pruebas de contraste de hipótesis U de Mann-Whitney y chi cuadrado para variables cuantitativas y cualitativas, respectivamente. Siendo la variable dependiente de los modelos cada una de las variables de resultado (sí/no). Se calcularon las medidas de asociación cruda odds ratio (OR) junto con su intervalo de confianza para cada una de las variables.
4. *Determinantes basales de la afectación vascular:* Los posibles determinantes de la afectación vascular se analizaron mediante modelos multivariantes de regresión logística considerando cada uno de los parámetros de afectación vascular como variable dependiente. Se utilizó un modelo para cada una de las variables de resultado. Como variables independientes se introdujeron las características clínicas y se controló el efecto de posibles factores de confusión (edad, sexo, FRCV clásicos, etc). Para la inclusión de variables en los modelos se tuvieron en cuenta los resultados del análisis bivalente (variables con valor  $p < 0,250$ ), el sentido teórico y el tamaño de la muestra. En el primer modelo (completo) se incluyeron las variables que en el análisis bivalente obtuvieron un valor  $p < 0,250$  y se intentó explicar la afectación vascular con el modelo más parsimonioso o con menor número de variables independientes. La comparación entre modelos se realizó mediante las medidas de información de Aikake y Bayesiana (AIC y BIC, respectivamente).



## **5. RESULTADOS**

## 5. 1. Descripción de la muestra y frecuencia de factores de riesgo cardiovascular

La muestra del estudio está formada por 78 pacientes con APs (60%) y EA (40%). La mayoría son varones (63%), con valores medios ( $\pm$  desviación estándar) de edad al inicio de los síntomas de  $36,0\pm 13,6$  años; edad en el momento del diagnóstico  $40,1\pm 2,7$  años, y edad en la fecha de realización del estudio vascular de  $47,0\pm 10,2$  años. La frecuencia de los FRCV clásicos fue del 13% para la obesidad, 12% para la HTA, 4% para la DM tipo II, 17% para la hipercolesterolemia, 19% para el tabaquismo activo y 23% para el tabaquismo previo (tabla 5). Se observó una mayor concentración de homocisteína en varones que en mujeres ( $13,5\pm 5,0$  vs  $11,2\pm 7,2$   $\mu$ moles/L, respectivamente), una diferencia que alcanzó valores de significación estadística ( $p 0,012$ ).

Entre los parámetros analíticos, los datos más relevantes fueron la hipercolesterolemia (17%), el aumento de la VSG y de la PCR por encima de los valores de referencia del laboratorio (8% y 23%, respectivamente), la insuficiencia y déficit de vitamina D en el 75% y 38% de los casos, respectivamente, y el incremento de los valores de homocisteína por encima del valor superior de referencia del laboratorio en el 30% de los pacientes estudiados (tabla 5).

Con respecto al tratamiento, el 90% de los pacientes tomaba AINES, generalmente a dosis  $<50$  mg/día y durante un tiempo superior a un 1 año (58%). Un 46% tomaba corticoides, bien en fechas previas (32%), o en el momento del estudio (15%), habitualmente a dosis inferiores a 10 mg/día (93,7%) y durante periodos superiores a un mes (54%) o un año (43%). El 80% de la

muestra recibía o había recibido tratamiento con FAME, fundamentalmente metotrexato (52%) o salazopirina (28%), durante más de 1 año (59%). Por último, 16 pacientes (21%) estaban recibiendo tratamiento con terapia biológica en el momento del estudio, en general adalimumab (37%) y etanercept (31%), la mayoría durante un tiempo superior a 1 año (tabla 6). Aunque se ha descrito que algunos FAME, como metotrexato y salazopirina, aumentan la concentración de homocisteína en plasma, no se observaron diferencias con los pacientes tratados con otros fármacos ( $13,2\pm 7,3$   $\mu$ moles/L para el metotrexato y  $12,4\pm 4,1$   $\mu$ moles/L en los pacientes con salazopirina).

**Tabla 5.** Características clínicas y sociodemográficas

Característica	N	Media $\pm$ DE	Variables continuas	
			Mediana (RIQ)	Rango
Edad al inicio de los síntomas	68	36,0 $\pm$ 13,6	36 (25-44)	8-71
Edad al diagnóstico	73	40,1 $\pm$ 12,7	38 (32-51)	8-71
Edad estudio vascular	78	47,0 $\pm$ 10,2	45 (40-53)	24-71
Años desde el diagnóstico	73	6,8 $\pm$ 8,4	4 (1-6)	0-36
Índice de masa corporal (IMC)	78	26,6 $\pm$ 4,1	25,1 (22,5-28,9)	17,6-41,1
VSG	78	11,0 $\pm$ 9,5	7 (4-15)	1-47
PCR	77	3,3 $\pm$ 4,6	1,6 (1,1-3,1)	0,2-31,0
OH-Vitamina D	76	23,5 $\pm$ 10,2	22,4 (15,1-30,0)	5,2-56
Homocisteína	67	12,7 $\pm$ 5,9	10,7 (8,6-16,2)	5,5-40,5
Colesterol total	76	195,5 $\pm$ 32,5	194 (175-213)	136-334
HDL colesterol	66	58,1 $\pm$ 23,2	54 (47-62)	21-166

LDL colesterol	64	118,4±29,8	116 (97-140)	47-177
Triglicéridos	67	106,9±102,2	83 (62-112)	34-829
<b>Variables categóricas</b>				
Sexo mujer	78		29 (37,2%)	
Patología	78			
• Espondilitis			31 (39,7%)	
• Artritis psoriásica			47 (60,3%)	
Obesidad	78		10 (12,8%)	
Hipertensión arterial	76		9 (11,8%)	
Diabetes mellitus(tipo II)	77		3 (3,9%)	
Dislipemia	78			
• Sólo colesterol			13 (16,7%)	
• Sólo triglicéridos			1 (1,3%)	
• Colesterol y triglicéridos			3 (3,8%)	
Tabaquismo	78			
• Exfumador			18 (23,1%)	
• Fumador actual			15 (19,2%)	
Trombosis previas	78		1 (1,3%)	
Hiperhomocisteinemia (µmol/l)	70		19 (27,1%)	
Factor reumatoide	57		2 (3,5%)	
VSG elevada	78		6 (7,7%)	
PCR elevada	77		18 (23,4%)	
Vitamina D				
• Insuficiencia (<30 ng/ml)			57 (75,0%)	
• Déficit (<20 ng/ml)			30 (38%)	
Homocisteína alterada (≥15)	67		20 (29,8%)	

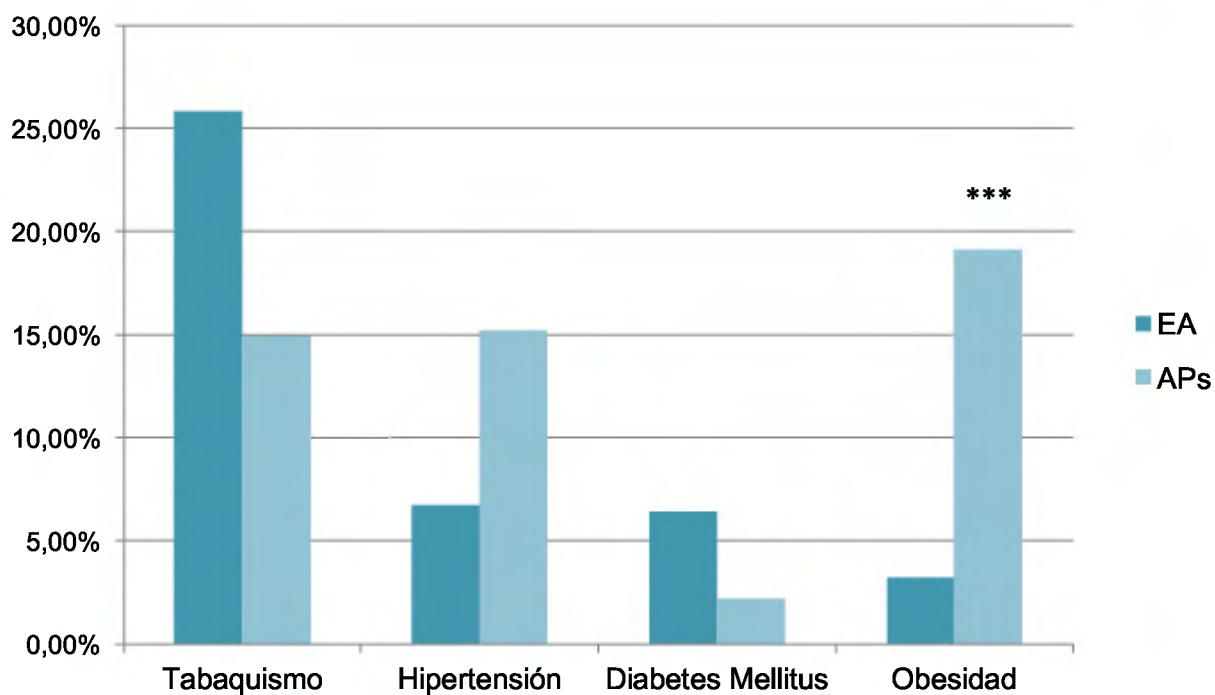
DE: desviación estándar; RIQ: rango intercuartílico; VSG: velocidad de sedimentación globular; PCR: proteína C reactiva.

**Tabla 6. Tratamientos**

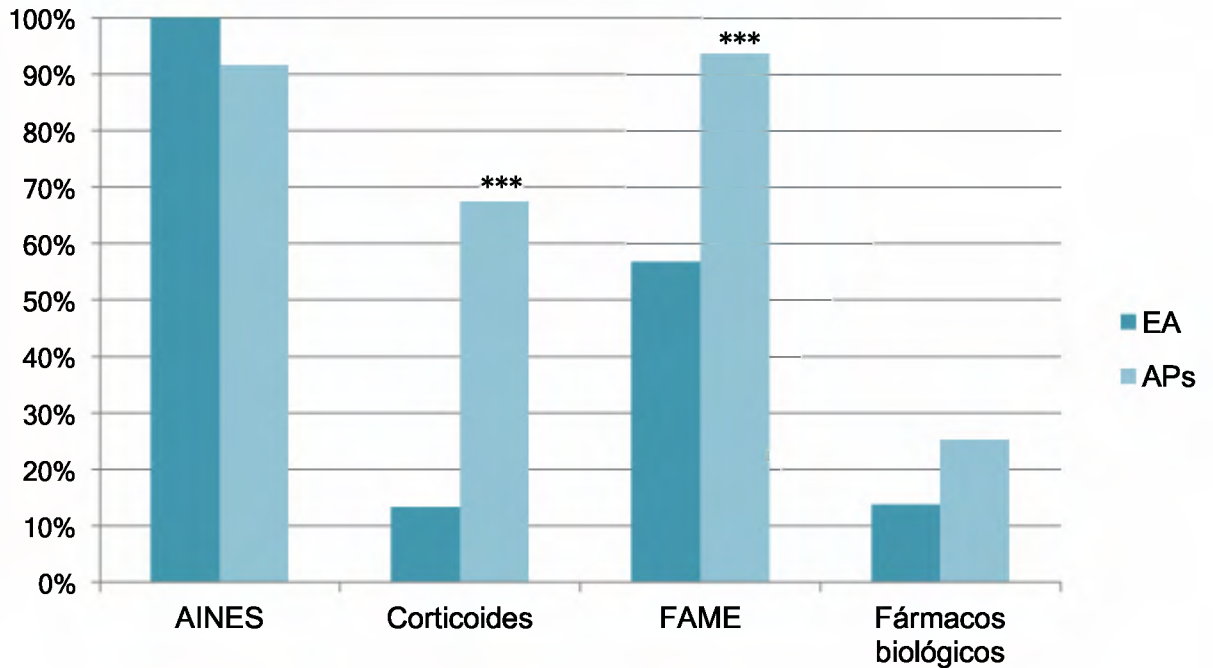
	N (%)
<b>AINES</b>	<b>77</b>
• Nunca	7 (9,1%)
• Previos	45 (58,4%)
• Actualmente	25 (32,5%)
<b>Dosis AINES</b>	<b>39</b>
• <50 mg/d	22 (56,4%)
• 50-100 mg/d	10 (25,6%)
• 100-300 mg/d	2 (5,1%)
• 300-500 mg/d	4 (10,3%)
• 500-1000 mg/d	1 (2,6%)
<b>Tiempo con AINES</b>	<b>66</b>
• < 1 mes	15 (22,7%)
• Entre 1 mes y 1 año	13 (19,7%)
• >1 año	38 (57,6%)
<b>Corticoides</b>	<b>76</b>
• Nunca	41 (53,9%)
• Previos	24 (31,6%)
• Actualmente	11 (14,5%)
<b>Dosis de corticoides</b>	<b>32</b>
• 0-10 mg	30 (93,7%)
• 10-30 mg	2 (6,2%)
<b>Duración tratamiento con corticoides</b>	<b>35</b>
• < 1 mes	1 (2,9%)
• > 1 mes y < 1 año	19 (54,3%)
• > 1 año	15 (42,9%)
<b>FAME</b>	<b>76</b>
• Nunca	15 (19,7%)
• Previos	15 (19,7%)
• Actualmente	46 (60,5%)
<b>Tipo de FAME</b>	<b>61</b>
• Metotrexato	32 (52,5%)
• Leflunomida	6 (9,8%)

• Salazopirina	17 (27,9%)
• Ciclosporina	1 (1,6%)
• Terapia combinada	5 (8,2%)
Duración tratamiento con FAME	61
• < 1 mes	6 (9,8%)
• > 1 mes y < 1 año	19 (31,1%)
• > 1 año	36 (59,0%)
Terapia biológica	76
• Nunca	60 (78,9%)
• Actualmente	16 (21,0%)
Tipo de biológico	16
• Rituximab	4 (25%)
• Adalimumab	6 (37,5%)
• Etanercept	5 (31,2%)
• Golimumab	1 (6,2%)
Tratamiento biológicos >1 año	13 (81,2%)

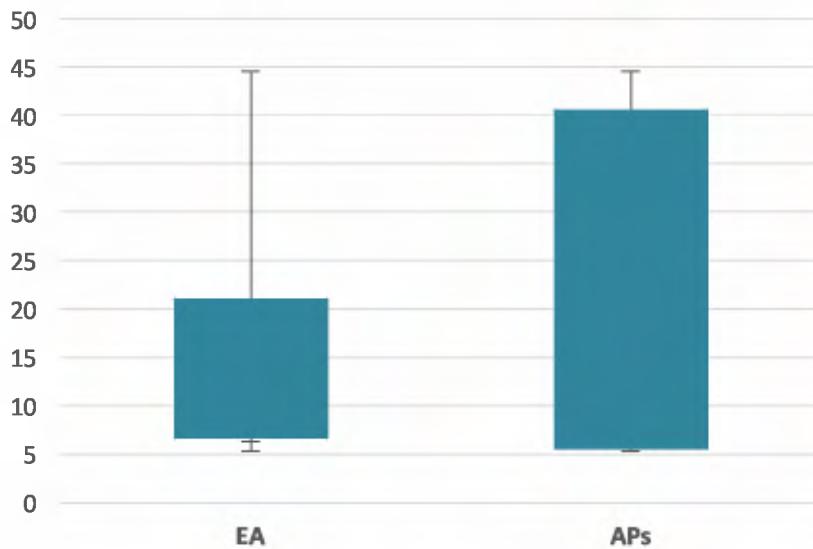
**Figura 10.** Frecuencia de factores de riesgo clásicos



**Figura 11.** Frecuencia de los distintos tratamientos utilizados



**Figura 12.** Niveles de homocisteína



En la tabla 7 se presentan los descriptivos de las características angiodinámicas. Las medianas del GIM para la carótida común derecha, izquierda, bulbo derecho y bulbo izquierdo fueron de 0,59; 0,62; 0,79; y 0,80 mm, respectivamente, mientras

que el GIM medio de ambas carótidas presentó un valor mediana de 0,60 mm. El diámetro humeral basal tuvo una mediana de 4,01 mm, mientras que la del diámetro postisquemia máximo fue de 4,29 mm, con una VMDF máxima de 0,07. Por último, y en cuanto a las variables de desenlace, el 100% de los pacientes tenía algún tipo de afectación vascular, el 14% presentaba placas de ateroma en uno o ambos lados; el GIM máximo fue patológico en el 40% y el ITB en el 6%. Dos terceras partes de la muestra de estudio presentaron disfunción endotelial (75,6%), siendo grave en un 58% (tabla 8).

**Tabla 7.** Características angiodinámicas

	N	Media±DE	Mediana (RIQ)	Rango
GIM carótida derecha	77	0,60±0,11	0,59 (0,51- 0,70)	0,42-0,90
GIM carótida izquierda	77	0,65±0,14	0,62 (0,55- 0,74)	0,43-1,10
GIM medio carótidas	78	0,63±0,11	0,60 (0,53- 0,72)	0,43-1,00
GIM medio mujeres	29	0,60±0,09	0,58 (0,53- 0,67)	0,46-0,77
GIM medio hombres	49	0,64±0,12	0,61 (0,56- 0,73)	0,43-1,00
GIM bulbo derecho	78	0,81±0,22	0,79 (0,70- 0,92)	0,0-1,40
GIM bulbo izquierdo	76	0,85±0,17	0,80 (0,74- 0,91)	0,57-1,40
Índice tobillo-brazo derecho	78	1,22±0,12	1,22 (1,15- 1,27)	0,92-1,67
Índice tobillo-brazo izquierdo	78	1,20±0,18	1,20 (1,14- 1,30)	0,0-1,50
Diámetro humeral basal	78	3,93±0,71	4,01 (3,46- 4,27)	2,09-5,61



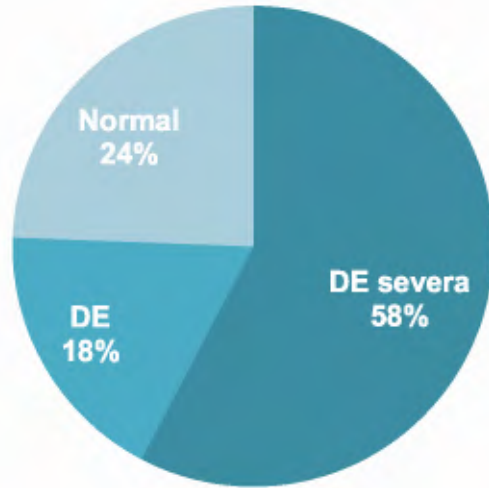
Diámetro humeral postisquemia máximo	78	4,27±0,75	4,29 (3,65-4,73)	2,32-6,72
VDMF (máximo)	78	0,09±0,08	0,07 (0,03-0,12)	-0,05-0,34
<b>Variables categóricas: N(%)</b>				
Placa ateroma (lado derecho)	78		10 (12,8%)	
Placa ateroma (lado izquierdo)	78		5 (6,4%)	

DE: desviación estándar; RIQ: rango intercuartílico

**Tabla 8.** Variables de resultado: afectación vascular

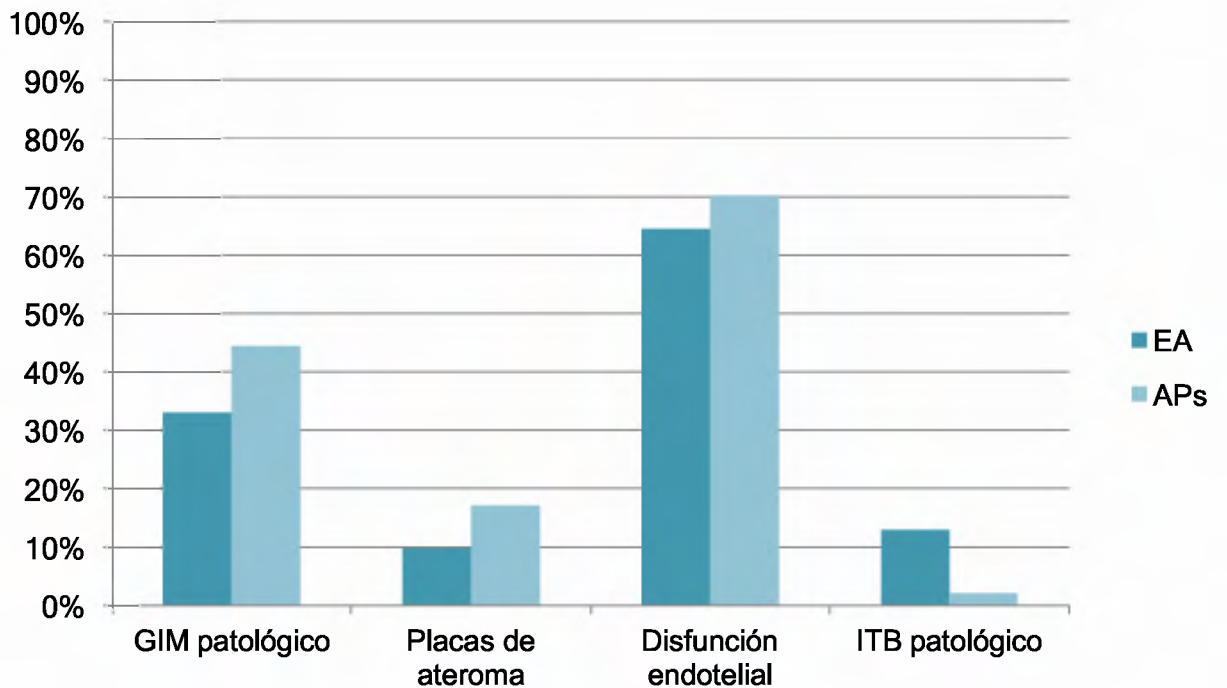
Desenlace	N (%)
Placas de ateroma (N=78)	
• Unilateral	7 (9,0%)
• Bilateral	4 (5,1%)
Placas de ateroma (N=78)	
• Unilateral o bilateral	11 (14,1%)
Grosor íntima media patológico (N=75)	30 (40,0%)
Índice tobillo-brazo patológico (N=78)	5 (6,4%)
Disfunción endotelial (N=78)	59 (75,6%)
Disfunción endotelial: categorías de afectación (N=78)	
• <5%	45 (57,7%)
• Entre 5% y 10%	14 (17,9%)
• >10%	19 (24,4%)

**Figura 13.** Distribución de la disfunción endotelial determinada por la VDMF en la arteria humeral.



DE: disfunción endotelial

**Figura 14.** Distribución de las variables de afectación vascular



El análisis de las características diferenciales entre ambas patologías demostró que los pacientes con APs presentaban mayor edad de inicio de los síntomas (39,6 vs 30,8 años), menor retraso diagnóstico (2,0 vs 6,4 años), IMC más elevado con mayor prevalencia de obesidad, y mayor frecuencia de tratamiento con corticoides (67% vs 13%), sin diferencias en el resto de las variables estudiadas entre ambas patologías (tabla 9).

Se analizó la concordancia entre las distintas variables de resultado vascular. No se observó asociación entre la presencia de GIM patológico y la disfunción endotelial. La proporción de pacientes con GIM patológico es del 39% en los que tienen disfunción endotelial y del 42% en los que no la presentan (p 0,840). En segundo lugar, la presencia de placas de ateroma es similar en los pacientes con o sin disfunción endotelial (15% vs 12%; p 0,714). Finalmente la presencia de GIM patológico es mucho más frecuente en los pacientes con placas de ateroma que en los que no las tienen (80% vs 34%) (p 0,006).

**Tabla 9.** Características diferenciales entre la EA y la APs

Característica	Patología		Valor p
	EA (n=31)	APs (n=47)	
Edad (estudio vascular)	45,7±8,9	47,8±11,0	0,431
Edad inicio síntomas	30,8±12,3	39,6±13,4	0,008
Edad al diagnóstico	37,2±12,2	42,0±12,8	0,086
Años desde el diagnóstico	8,7±11,0	5,5±6,0	0,497
Años retraso diagnóstico	6,4±6,4	2,0±5,2	0,0005
Colesterol total	200±39	192±28	0,305

LDL	121±27	117±32	0,734
HDL	56,8±15,5	58,9±27,4	0,531
TG	114±152	102±57	0,659
IMC	23,7±3,3	26,8±4,0	0,0004
VSG	12,9±10,8	9,7±8,4	0,139
PCR	3,3±5,7	3,2±3,8	0,674
OH vitamina D	21,8±8,0	24,5±11,4	0,355
Homocisteína	12,1±4,8	13,1±6,6	0,711
• Hiperhomocisteinemia	7 (25,0%)	12 (28,6%)	0,742
Sexo mujer	14 (45,2%)	15 (31,9%)	0,236
Obesidad	1 (3,2%)	9 (19,1%)	0,040
HTA	2 (6,7%)	7 (15,2%)	0,259
Tabaquismo actual	8 (25,8%)	7 (14,9%)	0,231
Diabetes mellitus	2 (6,4%)	1 (2,2%)	0,341
Corticoides previos o actuales	4 (13,3%)	31 (67,4%)	<0,0001
Biológicos actuales	4 (13,8%)	12 (25,3%)	0,223
Placas de ateroma	3 (9,7%)	8 (17,0%)	0,362
GIM patológico	10 (33%)	20 (44,4%)	0,336
GIM medio carótida común	0,62±0,10	0,63±0,12	0,624
VDMF (%)	10,2±8,2	8,3±8,0	0,252
ITB patológico	4 (12,9%)	1 (2,1%)	0,057
Disfunción endotelial	20 (64,5%)	33 (70,2%)	0,598

## 5.2. Asociación entre variables de resultado y características clínicas de los pacientes

### 5.2.1. Grosor íntima-media patológico

Las variables relacionadas con el GIM fueron la edad, más avanzada en pacientes con el GIM patológico (52 vs 43; p 0,0001), y la mayor frecuencia de HTA (28% vs 2%). Ni el tipo de enfermedad reumática, ni el tratamiento o los FRCV clásicos mostraron asociación con la alteración del GIM (tabla 10).

**Tabla 10.** Asociación entre GIM patológico y características clínicas

Característica	GIM patológico		Valor p
	No	Sí	
Edad (estudio vascular)	43,0±9,0	52,1±9,2	0,0001
Años desde el diagnóstico	5,0±5,9	8,3±9,6	0,205
Colesterol total	193±30	200±37	0,483
IMC	25,3±4,6	26,0±3,0	0,202
VSG	11,1±9,8	19,8±9,4	0,684
PCR	3,4±5,3	2,5±2,2	0,969
OH vitamina D	24,4±10,2	22,4±10,5	0,392
Homocisteína	12,6±6,2	12,1±5,0	0,793
Sexo mujer	20 (44,4%)	8 (26,7%)	0,119
Enfermedad reumática			
• EA	20 (44,4%)	10 (33,3%)	0,336
• APs	25 (55,6%)	20 (66,7%)	

Tabaquismo actual	9 (20,0%)	5 (16,7%)	0,717
HTA	1 (2,3%)	8 (27,6%)	0,002
Diabetes mellitus	1 (2,3%)	2 (6,7%)	0,562
HLA-B27	18 (48,6%)	14 (58,3%)	0,459
Corticoides previos o actuales	20 (46,5%)	13 (43,3%)	0,788
Biológicos previos o actuales	8 (18,6%)	7 (23,3%)	0,623

### 5.2.2. Placas de ateroma

En el análisis bivariante se observó que las placas de ateroma se asocian con la edad de paciente, el IMC, el sexo y la presencia de HTA. El sentido de estas asociaciones es el siguiente: los pacientes con placas de ateroma tienen mayor edad (57,3 vs 45,3; p 0,00005), mayor IMC (27,3 vs 25,3; p 0,039), generalmente son varones (p 0,005), y tienen mayor frecuencia de HTA (36% vs 8%; p 0,021).

Por el contrario, no se encontró asociación con otros FRCV como el tabaquismo, la DM y el colesterol total. Del mismo modo, no se observó relación con las características clínicas de la afectación reumática (tipo de enfermedad, tratamiento con corticoides o con biológicos) y parámetros de laboratorio como la vitamina D y la homocisteína. Finalmente, la relación con la PCR se situó en el límite de la significación estadística, con valores más elevados para los pacientes con placas de ateroma (4,8 vs 3,0; p 0,070) (tabla 11).

**Tabla 11.** Asociación entre placas de ateroma y características clínicas

Característica	Placas		Valor p
	No	Sí	
Edad (estudio vascular)	45,3±9,4	57,3±9,1	0,0005
Años desde el diagnóstico	6,7±8,4	6,8±8,9	0,920
Colesterol total	196±32	187±34	0,408
IMC	25,3±4,2	27,3±2,2	0,039
VSG	10,4±9,2	14,6±10,5	0,287
PCR	3,0±4,5	4,8±5,2	0,070
OH vitamina D	23,6±9,5	22,9±14,2	0,413
Homocisteína	12,5±5,8	13,8±6,9	0,673
Sexo mujer	29 (43,3%)	-	0,005
Enfermedad reumática			
• EA	28 (41,8%)	3 (27,3%)	0,511
• APs	39 (58,2%)	8 (72,7%)	
Tabaquismo actual	13 (19,4%)	2 (18,2%)	1,000
HTA	5 (7,7%)	4 (36,4%)	0,021
Diabetes mellitus	2 (3,0%)	1 (9,1%)	0,374
HLA-B27	28 (51,8%)	6 (60,0%)	0,738
Corticoides previos o actuales	29 (44,6%)	6 (54,5%)	0,541
Biológicos previos o actuales	13 (20,0%)	3 (27,3%)	0,690

### 5.2.3. Disfunción endotelial

El tabaquismo se asoció, de forma importante, con la presencia de disfunción endotelial en el análisis bivalente ( $p < 0,002$ ), aunque es una variable con poco poder de discriminación, ya que el 100% de los fumadores actuales presentó disfunción endotelial, no existiendo ningún fumador en el grupo sin disfunción. Otra variable asociada es la obesidad, mucho más frecuente en el grupo sin disfunción endotelial (24% vs 7,6%). Por el contrario, la disfunción endotelial no se relacionó con la edad, otros factores de riesgo cardiovascular clásicos (colesterol total, IMC, diabetes o HTA), características clínicas de la afectación reumática (tipo de enfermedad, reactantes de fase aguda, tratamiento) o variables de laboratorio (vitamina D, homocisteína) (tabla 12).

**Tabla 12.** Asociación entre disfunción endotelial y características clínicas

Característica	Disfunción endotelial		Valor p
	No	Sí	
Edad (estudio vascular)	45,3±7,8	47,7±11,1	0,374
Años desde el diagnóstico	7,0±6,4	6,6±9,2	0,129
Colesterol total	195±24	195±36	0,643
IMC	26,2±5,1	25,3±3,5	0,524
VSG	9,5±6,2	11,7±10,7	0,915
PCR	2,1±2,3	3,8±5,3	0,190



OH vitamina D	21,2±8,7	24,6±10,7	0,276
Homocisteína	11,3±3,7	13,4±6,7	0,435
Sexo mujer	11 (40,0%)	18 (34,0%)	0,392
Enfermedad reumática			
• EA	11 (44%)	20 (37,7%)	0,598
• APs	14 (56%)	33 (62,3%)	
Tabaquismo actual	-	15 (28,3%)	0,002
HTA	2 (8%)	7 (13,7%)	0,709
Diabetes mellitus	1 (4%)	2 (3,8%)	1,000
HLA-B27	13 (59,1%)	21 (50,0%)	0,489
Obesidad	6 (24,0%)	4 (7,6%)	0,043
Corticoides previos o actuales	9 (36,0%)	26 (51,0%)	0,218
Biológicos previos o actuales	6 (25,0%)	10 (19,2%)	0,566

#### 5.2.4. Índice tobillo-brazo patológico

No se encontró ninguna asociación significativa entre las características clínicas y analíticas de los pacientes y la alteración del ITB en el análisis bivalente, aunque la DM y el tipo de afectación reumática se situaron en el límite de la significación estadística ( $p$  0,05 y 0,078, respectivamente) (tabla 13).

**Tabla 13.** Asociación entre el ITB patológico y las características clínicas

Característica	Índice tobillo-brazo patológico		Valor p
	No	Sí	
Edad (estudio vascular)	47,0±10,5	45,6±4,9	0,943
Años desde el diagnóstico	6,9±8,6	5,0±3,5	0,779
Colesterol total	193±29	229±70	0,340
IMC	25,6±4,0	25,4±4,9	0,935
VSG	10,9±9,4	12,8±10,9	0,624
PCR	3,2±4,7	3,5±3,0	0,463
OH vitamina D	23,2±10,1	25,5±12,8	0,660
Homocisteína	12,8±6,1	11,2±3,1	0,703
Sexo mujer	27 (37,0%)	2 (40,0%)	1,000
Enfermedad reumática			
• EA	27 (37,0)	4 (80,0%)	0,078
• APs	46 (63,0%)	1 (20,0%)	
Tabaquismo actual	14 (19,2%)	1 (20,0%)	1,000
HTA	9 (12,7%)	-	1,000
Diabetes mellitus	2 (2,8%)	1 (20,0%)	0,054
HLA-B27	32 (53,3%)	2 (50,0%)	1,000
Corticoides previos o actuales	33 (46,5%)	2 (40,0%)	1,000
Biológicos previos o actuales	15 (21,1%)	1 (20,0%)	1,000

## 5.3. Determinantes basales de la afectación vascular

### 5.3.1. Grosor íntima-media patológico

En el análisis multivariante, el principal determinante de un GIM patológico fue la edad, aumentando la probabilidad de alteración del GIM un 24% por cada año (OR 1,24; p 0,001). Por el contrario, el hecho de ser mujer ejerció un efecto protector (OR 0,15; p 0,035). La homocisteína también presentó un efecto protector, con una OR inferior a 1, aunque sin significación estadística (tabla 14).

La edad es el principal factor de riesgo, de hecho, la proporción de pacientes con alteración del GIM aumenta linealmente con los terciles de edad: 13%, 37%, y 50% para el primer, segundo y tercer tercil (24-41, 42-51, y 52-71 años) (p<0,0001).

**Tabla 14.** Determinantes del grosor íntima-media patológico

Característica	OR	IC95%	Valor p
Edad	1,22	1,09-1,37	0,001
Sexo mujer	0,15	0,03-0,87	0,035
Homocisteína	0,84	0,70-1,00	0,059
Colesterol total	1,01	0,99-1,03	0,406
Fumador			
• No	1	-	
• Exfumador	0,15	0,02-0,99	0,049
• Fumador actual	0,15	0,01-1,49	0,105
Constante	0,00	0,00-0,15	0,011

### 5.3.2. Placas de ateroma

En el análisis multivariante, el principal factor de riesgo para la presencia de placas de ateroma fue la edad del paciente; cada año de edad aumenta la probabilidad de tener placas un 14% (OR 1,14; p 0,016), y el haber sido fumador, que multiplica por 8 la probabilidad de placas (OR 8,30; p 0,043). No se observó efecto del tabaquismo actual, probablemente por el escaso número de fumadores en el grupo con placas. La vitamina D permaneció en el modelo aunque no tuvo efecto sobre la aparición de las placas (tabla 15).

**Tabla 15.** Determinantes de la aparición de placas de ateroma

Característica	OR	IC95%	Valor p
Edad (estudio vascular)	1,14	1,02-1,26	0,016
HTA	7,77	0,65-92,39	0,105
OH vitamina D	0,95	0,88-1,03	0,203
Fumador			
• No	1	-	
• Exfumador	8,30	1,07-64,10	0,043
• Fumador actual	0,54	0,05-5,64	0,608
Constante	0,0003	0-0,06	0,003

### 5.3.3. Disfunción endotelial

Los resultados del modelo final demostraron que la disfunción endotelial está fundamentalmente determinada por la utilización de corticoides en el tratamiento, con un OR de 3,58 (p 0,013). Es decir,

los corticoides multiplican por más de 3 la probabilidad de que un paciente con EA o APs presente disfunción endotelial. La PCR también es un determinante importante de la disfunción endotelial, ya que la probabilidad de esta medida de resultado aumenta un 35% por cada incremento de una unidad en la PCR (OR 1,35; p 0,034). El último factor que interviene de forma significativa en la disfunción endotelial es el IMC, aunque en este caso con un efecto protector. Los efectos de los corticoides, PCR e IMC son independientes de la edad, el colesterol total y el sexo (tabla 16).

Hay dos resultados llamativos en este análisis. El primero de ellos es el aparente efecto protector del IMC y la ausencia de contribución del tabaco, a pesar de su conocido efecto sobre la disfunción endotelial. De hecho, todos los fumadores de la muestra presentaban disfunción endotelial, por lo que al no existir fumadores sin disfunción endotelial no se pudo probar su efecto en el modelo. Además, se observó mayor número de obesos entre los no fumadores que entre los fumadores (20% vs 10%). Por consiguiente, es posible que la relación entre disfunción endotelial y tabaco se modifique por la obesidad; es decir que haya un efecto de interacción por la obesidad, aunque no puede probarse este efecto en el modelo debido a que no hay ningún paciente sin disfunción endotelial que sea fumador.

Por último, no se observaron efectos de la vitamina D y la homocisteína sobre la disfunción endotelial.

**Tabla 16.** Determinantes de la disfunción endotelial

Característica	OR	IC95%	Valor p
Edad (estudio vascular)	1,04	0,97-1,11	0,231
IMC	0,81	0,68-0,96	0,014
PCR	1,35	1,02-1,79	0,034
Colesterol total	1,00	0,99-1,02	0,561
Corticoides	3,58	1,31-9,80	0,013
Sexo mujer	0,44	0,14-1,36	0,152
Constante	8,40	0,07-1007,3	0,384

#### 5.3.4. Índice tobillo-brazo patológico

El modelo multivariante final no mostró ninguna asociación con las variables incluidas (edad, diabetes, tipo de enfermedad, sexo y vitamina D). Por otra parte, algunos resultados mostraron intervalos de confianza muy amplios debido probablemente al escaso número de pacientes en alguna categoría de estudio (tabla 17).

**Tabla 17.** Determinantes del índice tobillo-brazo patológico

Característica	OR	IC95%	Valor p
Edad	0,96	0,85-1,07	0,454
Diabetes	18,56	0,71-481,9	0,079
Tipo de enfermedad			
• EA	1		
• APs	0,10	0,01-1,26	0,075
Sexo	1,19	0,16-8,89	0,866
OH Vitamina D	1,10	0,96-1,25	0,156
Constante	0,09	0,0-28,6	0,413

## **6. DISCUSIÓN**

## 6.1. Riesgo cardiovascular en pacientes con espondiloartropatía

De acuerdo con las últimas guías publicadas, la EA y la APs son enfermedades inflamatorias de curso progresivo que presentan un incremento de mortalidad respecto a la población general (172). La EA es la más frecuente, con una prevalencia estimada en torno al 0,24% en Europa (247). Esta patología tiene una mortalidad global 1,5-1,8 veces superior a la población general; el 25-40% de este exceso de mortalidad es a expensas de las ECV (83). La APs afecta al 5-40% de los enfermos de psoriasis, tiene una prevalencia estimada de 0,3-1% en la población general (88), se asocia con mucha frecuencia al síndrome metabólico (obesidad, HTA, resistencia a la insulina e hiperlipidemia), y la ECV es responsable de hasta un 36% de la mortalidad global de estos pacientes (172).

Se cree que el principal mecanismo subyacente al aumento del RCV en las enfermedades reumáticas inflamatorias es una arteriosclerosis acelerada que parece obedecer a la interacción entre la inflamación, los FRCV y un sustrato genético. El incremento en los niveles de citocinas circulantes producido por la inflamación crónica, la elevación de los reactantes de fase aguda y un perfil lipídico proaterogénico son mecanismos potenciales. Por otra parte, es importante tener en cuenta que el tratamiento farmacológico utilizado en estos pacientes también podría influir, de una u otra forma, en el desarrollo de aterogénesis acelerada. El objetivo del presente trabajo es profundizar en el conocimiento de la prevalencia y los determinantes de la arteriosclerosis subclínica en los pacientes con EA y APs.



Por otro lado, y aunque se sabe que la elevación de la concentración plasmática de homocisteína es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de enfermedad cerebrovascular, EAP y enfermedad coronaria (122, 123), se han realizado pocos estudios sobre los niveles de homocisteína en las EspA y su posible implicación en la arteriosclerosis acelerada. Por consiguiente, uno de los objetivos de este estudio era explorar los niveles de homocisteína sérica en los pacientes con EA y APs y su posible relación con la ateromatosis carotídea subclínica, la disfunción endotelial y la EAP.

## **6.2. Características demográficas y específicas**

La serie estudiada está formada por 31 pacientes con EA (16 varones y 14 mujeres, lo que representa un 55% y 45% respectivamente), y 47 con APs (32 varones y 15 mujeres, que constituye el 68% y 32% correspondientemente). Esta proporción es ligeramente diferente a la observada en otras series de nuestro país, aunque se mantiene la predominancia del sexo masculino en ambas patologías. Así, en el estudio REGISPONSER (registro nacional de pacientes con espondiloartritis) realizado entre 2004 y 2007 sobre una muestra poblacional representativa de 2.367 pacientes diagnosticados de EspA según criterios ESSG, en 31 centros de nuestro país, se incluyeron 1422 casos de EA y 405 de APs de los que el 75,2% y el 56,3% eran varones, respectivamente (248).

La edad de los pacientes de la muestra de estudio fue de  $45,7 \pm 8,9$  y  $47,8 \pm 11$  años para EA y APs, correspondientemente,

unos valores similares a los observados en los pacientes de REGISPONSER, que tenían una edad media de  $47 \pm 3,3$  años (248).

La edad al inicio de los síntomas fue  $30,8 \pm 12,3$  años para la EA y  $39,6 \pm 13,4$  para la APs, muy similar a la observada en el proyecto CARMA (CARDiovascular in rheuMATology) de  $29,7 \pm 11,8$  años para la EA y de  $39,5 \pm 13,3$  años para la APs (171).

En el momento del estudio el tiempo de evolución de la enfermedad era de  $8,7 \pm 11$  años para la EA y de  $5,5 \pm 6$  años para la APs. Se observó una diferencia en el tiempo de retraso diagnóstico, que fue significativamente mayor en la EA que en la APs ( $6,4 \pm 6,4$  vs  $2,0 \pm 5,2$  años;  $p < 0,0005$ ), lo que pone de manifiesto la dificultad del diagnóstico de esta patología. Del mismo modo, en un amplio registro danés de pacientes con AR, APs y EA, el retraso diagnóstico fue también mayor en la EA, con una media de  $7,3 \pm 6,5$  años (249).

En relación con algunos marcadores de enfermedad, se encontró un HLA-B27 positivo en el 86% de los pacientes con EA, y afectación ungueal, un marcador de actividad, en el 42,5% de los casos de APs. Las concentraciones séricas de PCR fueron  $3,3 \pm 4,6$  mg/dl, con valores medios de VSG de  $1,0 \pm 9,5$  mm/h, sin diferencias estadísticamente significativas entre las dos patologías, unos resultados comparables a los de otros estudios (171). Estos reactantes de fase aguda se correlacionan con la actividad inflamatoria, pero a diferencia de lo que ocurre en la AR, muestran baja sensibilidad y especificidad para medir la actividad de estos procesos (250). Dentro de los marcadores inflamatorios, la PCR es

el predictor más potente de futuros eventos cardiovasculares (50), habiéndose demostrado que pequeños aumentos en sus niveles circulantes se asocian a un aumento del RCV en la población general (52).

Hasta el 75% de los pacientes estudiados presentó insuficiencia de vitamina D, que se situó en valores de déficit en el 38%. Los niveles medios de vitamina D fueron de  $23,5 \pm 10,2$  ng/dl, sin diferencias significativas entre las dos patologías. Estos resultados son consistentes con los del proyecto CARMA, en el que también se observó mayor deficiencia de vitamina D en los pacientes con patología inflamatoria que en los no inflamatorios (150). Estos resultados avalan el papel esencial de la vitamina D en la regulación del sistema inmune, y la asociación entre deficiencia de esta vitamina y presencia de inflamación y autoinmunidad (143).

En relación con el tratamiento, es importante destacar que el 90% de los pacientes de nuestra serie ha recibido AINES para el control sintomático del dolor. Además, la mayoría había recibido corticoides (94%), generalmente a dosis medias-bajas (<10 mg/día), y durante un periodo de tiempo prolongado (>1 año) en el 43% de los casos. La utilización de corticoides fue significativamente más frecuente en los pacientes con APs (67,4% vs 13,3%;  $p < 0,0001$ ), lo que también sucedió con los FAME. El 21% de los pacientes de nuestra serie había recibido o estaba recibiendo terapia biológica, la mayoría (81%) durante un periodo superior a un año. Este tipo de fármacos suele utilizarse en fases más tardías de la enfermedad y cuando otros tratamientos no han sido capaces de controlar el proceso, por lo que, de alguna manera, los compuestos biológicos pueden considerarse como indicadores de severidad de la patología.

Tanto el metotrexato como los fármacos biológicos se asocian a una disminución del riesgo de todos los eventos cardiovasculares. Por el contrario, algunas evidencias sugieren un aumento del RCV en relación con el consumo de AINES, atribuible fundamentalmente a los inhibidores selectivos de la COX-2, un efecto también observado con los corticoides (157).

### **6.3. Prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular clásicos**

Los datos de la literatura apoyan una mayor frecuencia de FRCV clásicos en los pacientes con EspA. Un estudio poblacional, realizado en Reino Unido sobre una cohorte de 12.548 pacientes con APs, documentó un aumento significativo de la prevalencia de todos los FRCV estudiados (HTA, DL, DM y obesidad), con mayor incidencia de HTA, DM y DL en los pacientes con APs respecto a los controles (251). El meta-análisis de *Mathieu et al.* demostró que los pacientes con EA presentaban mayor prevalencia de síndrome metabólico, niveles más bajos de colesterol total, HDL y TG, y mayor índice aterogénico que los sujetos sanos (111).

En el proyecto CARMA, un estudio prospectivo español de 10 años de seguimiento, en el que se incluyeron 738 pacientes con EA y 721 con APs se ha observado mayor prevalencia de FRCV y características del síndrome metabólico en los pacientes con APs respecto a los controles, mientras que el tabaquismo fue más frecuente en el grupo de EA (171).

Los datos de prevalencia de FRCV en nuestra serie fueron los siguientes: dislipemia (21,8%), tabaquismo actual (19,2%), obesidad (12,8%), HTA (11,8%), y DM (3,9%). La frecuencia de estos FRCV clásicos fue similar en ambas enfermedades, exceptuando una mayor prevalencia de obesidad en los pacientes con APs (19% vs 3%;  $p < 0,04$ ), un resultado consistente con el aumento del IMC y del perímetro abdominal en pacientes con APs observado en otros estudios (119, 252). En las tablas 18 y 19 se resumen los FRCV del presente trabajo y la comparativa con otros estudios de nuestro entorno.

**Tabla 18.** Prevalencia de FRCV en pacientes con EA en distintos estudios

EA	Muestra actual	CARMA, 2015 (171)	Heslinga, 2015 (117)	Bodnar, 2010 (158)	G Juanatey, 2009 (226)	Sari, 2006 (222)
Pacientes (n)	31	738	254	43	64	54
Hombres/mujeres	17/14	538/200	170/84	31/12	51/13	29/25
Edad media (años)	45,7	48,1	42	45,4	52,6	37
IMC	23,7	27,4	26,2	25	-	25
Tabaquismo (%)	25,8	34,4	43	30,2	39,1	37
HTA (%)	6,7	25,7	32	-	17,2	-
DM (%)	6,4	7,6	5	-	6,3	-
DL (%)			30	-	20,3	-
CT (mg/dL)	200	-	191,75	213,4	196,2	174
LDL (mg/dL)	121	-	112,89	125,64	121,2	102
HDL (mg/dL)	56,8	-	51,03	61,08	53,1	53
TG (mg/dL)	114	-	112	130,38	110,8	96

**Tabla 19.** Prevalencia de FRCV en pacientes con APs en distintos estudios

APs	Muestra	CARMA, 2015 (171)	Jafry, 2017 (251)	Di Minno, 2015 (229)	Tam, 2008 (108)	G Juanatey, 2007 (91)
Pacientes (n)	47	721	12.548	224	82	59
Hombres/mujeres	32/15	394/327	6326/6222	104/120	42/40	31/28
Edad media (años)	47,8	51,8	50,07	52,6	49	48,8
IMC	26,8	28,2	28,01	-	23,4	25,6
Tabaquismo (%)	14,9	21,8	-	8,9	10	-
HTA (%)	15,2	29,5	22,4	28,6	50	-
DM (%)	2,2	9,2	7,8	62,5	23,2	-
DL (%)			9,9	51,8	14,6	-
CT (mg/dL)	192	-	-	-	199	194,7%
LDL (mg/dL)	117	-	-	-	113	116,8
HDL (mg/dL)	58,9	-	-	-	55	53,8
TG (mg/dL)	102	-	-	-	118	90

## 6.4. Homocisteína

Se ha encontrado hiperhomocisteinemia en el 5% de la población general y en el 13-47% de los pacientes con arteriosclerosis (128). Los factores relacionados con el aumento de los niveles de homocisteína son la edad, el sexo masculino, el tabaquismo, la HTA, la deficiencia de la metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) y la insuficiencia renal crónica, entre otros (253).

Los niveles de homocisteína en los pacientes con EspA han sido objeto de estudio aunque con resultados controvertidos. *Başkan et al.* observó un incremento de los niveles séricos de homocisteína en una serie de 92 pacientes con EA (133). *González-López et al.* demostró hiperhomocisteinemia en el 12% de pacientes con EA, un

valor significativamente mayor que el del grupo control (134). Sin embargo, en otros estudios no se han observado diferencias con sujetos sanos (135, 136), e incluso en alguno se ha informado de una disminución de los niveles de homocisteína en este grupo de pacientes (137). De forma similar, también se ha descrito hiperhomocisteinemia en un pequeño número de pacientes con APs (139), aunque el número de estudios publicados es mucho menor.

El 30% de los pacientes del presente estudio presentaba hiperhomocisteinemia. Los niveles medios de homocisteína plasmática fueron  $12,7 \pm 5,9$   $\mu\text{mol/L}$ ; con media de  $13,5 \pm 5$   $\mu\text{mol/L}$  en varones y de  $11,2 \pm 7,2$   $\mu\text{mol/L}$  en mujeres. Estos valores son más elevados que los observados en la población general en función de la edad y el sexo. En un estudio noruego de base poblacional que incluía a 16.176 sujetos, se encontraron valores promedio de homocisteína de  $10,8$   $\mu\text{mol/L}$  en varones y de  $9,1$   $\mu\text{mol/L}$  en mujeres, en individuos de alrededor de 40 años, aumentando las concentraciones con la edad, hasta alcanzar valores de  $12,3$  en hombres y  $11$   $\mu\text{mol/L}$  en mujeres con edades comprendidas entre los 65 y 67 años (253).

En nuestra serie, no se encontraron diferencias significativas en los niveles de homocisteína entre los distintos terciles de edad, ni tampoco en función de la patología, siendo los valores promedio de  $12,1 \pm 4,8$  y  $13,1 \pm 6,6$   $\mu\text{mol/L}$  en pacientes con EA y APs, respectivamente.

El aumento de los niveles de homocisteína en pacientes con EA se ha asociado al tratamiento con metotrexato y salazopirina (133, 138). Estos hallazgos no han sido confirmados en nuestro trabajo,

en la línea de los resultados de otros estudios (134, 135). No obstante, es importante reseñar la utilización de suplementos de ácido fólico en los pacientes que reciben estos tratamientos, precisamente para prevenir la hiperhomocisteinemia.

Se ha demostrado que la homocisteína produce daño endotelial en modelos animales y cultivos celulares; el daño endotelial daría lugar a una disminución de la biodisponibilidad del NO lo que, a su vez, altera la función endotelial (254). De igual modo, los resultados de otros estudios también han demostrado que la homocisteína induce disfunción endotelial en humanos (255), e incluso algunos apuntan a una mejoría de la función endotelial al disminuir los niveles de homocisteína sérica mediante la administración de vitamina B12 y folato (256). No obstante, en nuestra serie no se ha encontrado efecto de la homocisteína sobre la función endotelial, lo podría deberse a distintas razones: 1) el pequeño tamaño de la muestra que confiere poco poder estadístico para encontrar diferencias; 2) la intervención de otras variables no estudiadas en la relación entre la homocisteína y la disfunción endotelial; y 3) que no exista asociación entre la homocisteína y la disfunción endotelial.

En el modelo bivariante no se observó asociación entre los niveles de homocisteína sérica y la enfermedad carotídea subclínica, aunque en el multivariante si se objetivó un efecto protector de la homocisteína sobre el GIM carotídeo, aunque esta asociación no alcanzó valores de significación estadística; del mismo modo, tampoco se encontró asociación con la presencia de placas de ateroma. Estos resultados podrían explicarse por la menor edad de los pacientes de la muestra estudiada ya que, como hemos podido comprobar en nuestro análisis, la edad es el principal determinante



del GIM patológico y de la presencia de placas de ateroma. En este sentido, es posible que en los sujetos jóvenes los niveles de homocisteína sérica no afecten a la ateromatosis carotídea. En un trabajo realizado sobre 1467 sujetos se observó una asociación positiva entre los niveles de homocisteína y el GIM carotídeo a partir de los 55 años después de ajustar por edad, HTA y tabaquismo, pero esta relación no alcanzó la significación estadística en los menores de 55 (257). En el estudio de Rotterdam la homocisteína se asoció a un aumento del GIM en los sujetos con edades comprendidas entre los 55 y 74 años (186). En una serie de 91 pacientes, con una media de edad de 65 años, la elevación de la homocisteína fue un factor de riesgo para la ateromatosis carotídea (258). Otra explicación plausible para nuestros resultados sería la debilidad o ausencia de asociación entre la homocisteína y la enfermedad carotídea subclínica como sugiere el meta-análisis de *Durga et al.* (259).

En resumen, en nuestro trabajo hemos encontrado una elevada prevalencia de hiperhomocisteinemia, que, al menos en principio, podría contribuir al desarrollo de arteriosclerosis acelerada. Sin embargo, no hemos podido probar este resultado, ya que no se ha podido demostrar asociación entre los niveles de homocisteína y la enfermedad vascular subclínica. El pequeño tamaño de la muestra, la juventud de los pacientes, el menor tiempo de evolución de la enfermedad, el papel más importante de los FRCV clásicos, así como la posible intervención de otras variables no recogidas pueden haber condicionado los resultados.

## 6.5. Enfermedad carotídea subclínica

La ecografía doppler es una herramienta sencilla y eficaz para la evaluación de la enfermedad vascular carotídea. Permite la medición del GIM y la identificación de placas de ateroma y posibles estenosis. El GIM tiene un fuerte valor pronóstico para los eventos cardiovasculares, especialmente el IAM y el ictus (189), y es el parámetro más estudiado en la evaluación de la arteriosclerosis subclínica en las EspA. La identificación de placas de ateroma en las carótidas es un marcador de riesgo más preciso que el GIM, su mera detección define al paciente de alto riesgo (183, 260).

Algunos autores subrayan la utilidad de identificar placas carotídeas en los pacientes con EA para mejorar la estratificación del RCV (261). Asimismo, en las recomendaciones de manejo del RCV en los pacientes con AR, EA y APs se ha incluido el cribado de placas ateroscleróticas mediante ecografía carotídea (172).

Los resultados de distintos estudios han mostrado un aumento del GIM en pacientes con EA y APs respecto a controles sanos (111, 223-226, 229). En nuestra serie, el 42,6% de los pacientes presentaba ateromatosis carotídea (GIM patológico y/o placas de ateroma). El GIM carotídeo medio de toda la muestra fue  $0,63\pm 0,11$  mm; con valores de  $0,62\pm 0,10$  mm y  $0,63\pm 0,12$  mm para EA y APs, respectivamente. El 40% de los pacientes de la serie tenía un GIM máximo patológico (GIM máximo  $>0,9$  mm), sin diferencias significativas entre las dos patologías.

En las tablas 20 y 21 se comparan los valores del GIM carotídeo medio obtenidos en nuestra serie con los de distintos

estudios en pacientes con EA y APs. La mayoría de ellos se basan en el GIM carotídeo medio en la ACC.

**Tabla 20.** GIM carotídeo medio en pacientes con EA en diferentes estudios

EA	GIM medio ACC (mm)	Número pacientes	Edad media (años)	Mujeres	FRCV clásicos excluidos
<b>Actual</b>	0,62±0,10	31	45±8,9	45,2%	No
<b>Sari, 2006 (222)</b>	0,57±0,12	54	37±11	46,3%	Si
<b>Mathieu, 2008 (224)</b>	0,56±0,05	60	40±10	23,7%	Si
<b>G Juanatey, 2009 (226)</b>	0,74±0,21	64	52,6±14,6	20,3%	No
<b>Geçene, 2013 (135)</b>	0,57±0,13	50	36,66±4,79	0%	Si

**Tabla 21.** GIM carotídeo medio en pacientes con APs en diferentes estudios

APs	GIM medio ACC (mm)	Número pacientes	Edad media (años)	Mujeres (%)	FRCV clásicos excluidos
<b>Actual</b>	0,63±0,12	47	47,8±11	32%	No
<b>G Juanatey, 2007 (91)</b>	0,69±0,165	59	48.8±12,14	47,5%	Si
<b>Tam, 2008 (108)</b>	0,74±0,13	82	49±10	48,8%	No
<b>Contessa, 2009 (237)</b>	0,7±0,1	41	51,9±8,1	24,4%	No
<b>Di Minno, 2015 (229)</b>	0,75±0,22	224	52,6±11,37	53,5%	No

En el análisis bivariante el GIM patológico se asoció a la edad y a la HTA. En el modelo multivariante el principal factor de riesgo para el aumento del GIM fue la edad, de forma que la probabilidad de GIM alterado aumenta un 24% por cada año de edad, existiendo

una asociación lineal entre ambas variables. En este modelo, el sexo femenino y la homocisteína tuvieron un efecto protector, aunque este último sin significación estadística.

La edad es el factor de riesgo clásico que más influye en el desarrollo de la enfermedad carotídea subclínica. Los resultados de distintos estudios han demostrado que el aumento del GIM y la presencia de placas de ateroma se relacionan con la edad de forma independiente a los demás FRCV clásicos. En el estudio poblacional de *Grau et al.*, realizado en España, los principales determinantes del GIM carotídeo fueron la edad y la presión del pulso (191). Al igual que en la población general, en los pacientes con EA y APs, la edad ha sido el parámetro más asociado al GIM carotídeo de forma más constante (135, 136, 222, 227, 228).

El 14% de los pacientes de nuestra muestra tenía placas de ateroma, pero sin datos de estenosis significativa (>50%) en los ejes carotídeos y sin diferencias significativas entre ambas patologías. Aunque la mayor evidencia publicada se centra en la evaluación del GIM, algunos estudios han mostrado mayor prevalencia de placas de ateroma carotídeas en los pacientes con EspA. *González-Juanatey et al.* (226) observó un aumento de la frecuencia de placas de ateroma en las carótidas de los pacientes con EA respecto a los controles, resultados que también se objetivaron en el meta-análisis de *Di Minno et al.* en pacientes con APs (229).

En el análisis bivariante del presente trabajo, la identificación de placas se asoció de forma significativa con la edad, el IMC, el sexo masculino y la HTA. En el modelo multivariante, la edad fue el principal determinante de las placas de ateroma, de forma que cada

año de edad aumenta un 14% la probabilidad de presentar placas y el haber sido fumador multiplica por 8 el riesgo. Hasta un 80% de los pacientes que presentaron placas de ateroma tenían un GIM patológico ( $p$  0,006); un resultado consistente con los de otros estudios que han documentado la asociación de las placas de ateroma con la edad y el GIM patológico (226, 228).

La PCR es un marcador de arteriosclerosis subclínica, habiéndose observado correlación con el GIM (54), con el grado de calcificación de las arterias coronarias (53), y con la presencia de placas de ateroma (262). En el presente trabajo, la relación entre la presencia de placas de ateroma y la PCR se situó en el límite de la significación estadística, con valores más elevados para los pacientes con placas de ateroma ( $p$  0,070), y sin relación con el GIM. La VSG no ha mostrado asociación con ninguno de los parámetros estudiados de enfermedad carotídea. Estos resultados pueden deberse a que la PCR y la VSG cambian con el tiempo y según las terapias empleadas, por lo tanto, estos marcadores son predictores más fiables de ECV si se estudian de forma longitudinal.

No hemos encontrado asociación entre la enfermedad carotídea y el tratamiento empleado. Podría esperarse una relación negativa entre la ateromatosis carotídea y el tratamiento biológico por la acción antiinflamatoria de estos fármacos, si bien hay que tener en cuenta que la terapia biológica puede considerarse un marcador de gravedad, ya que habitualmente se aplica cuando los demás fármacos han fracasado en el control de la enfermedad. La posible relación entre la enfermedad carotídea y la terapia biológica es aún controvertida. *Tam, et al.* sugiere que el tratamiento con anti-TNF $\alpha$  puede ser efectivo para frenar la progresión del GIM en

pacientes con AR y APs (230), *Van Sijl et al.* encuentra resultados parecidos en los pacientes con EA (231). Por el contrario, en un estudio prospectivo de pacientes con APs tratados durante 2 años con anti-TNF $\alpha$  se observó una progresión significativa del GIM (232).

El diseño transversal del presente trabajo supone una limitación para encontrar asociaciones con las terapias biológicas, ya que son más fáciles de observar en estudios longitudinales en los que se puede evaluar la enfermedad vascular subclínica antes y después del tratamiento con estos compuestos.

## **6.6. Disfunción endotelial**

La disfunción endotelial es un evento clave que aparece mucho tiempo antes de los cambios estructurales de la arteriosclerosis, tiene valor pronóstico para los eventos cardiovasculares y su mejoría disminuye el RCV (263). La disminución de la VDMF en la arteria humeral predice la presencia de disfunción endotelial en la circulación coronaria (194).

Aunque se han publicado pocos estudios que evalúan la función endotelial de pacientes con EA, algunos trabajos han demostrado una reducción de la VDMF respecto a controles sanos (158, 222). No obstante, la evidencia es mayor en el caso de la APs (91, 236-238, 264). En este sentido, el meta-análisis de *Di Minno et al.* que incluye 6 estudios sobre VDMF, confirma la disminución de la función endotelial en estos pacientes (230).

En nuestra serie, el 75,6% de los pacientes presentó disfunción endotelial, siendo severa en el 57,7% de la muestra, con una media de VDMF de  $9\pm 8$ ; por patologías los valores fueron de  $10,2\pm 8,2$  en la EA y de  $8,3\pm 8$  en la APs, sin diferencias estadísticamente significativas. El 39% de los pacientes con disfunción endotelial presentó un GIM patológico y un 15% placas de ateroma. En la tabla 22 se compara la VDMF de nuestra serie con otros estudios en pacientes con EA y APs.

**Tabla 22.** VDMF en pacientes con EA y APs en diferentes estudios

	Patología	Número de pacientes	VDMF % pacientes	VDMF % controles	Valor p
<b>Actual</b>	EA	31	$10,2\pm 8$	-	-
<b>Sari, 2006 (222)</b>	EA	54	$14,1\pm 6,7$	$17,6\pm 8$	0,03
<b>Bodnar, 2011 (158)</b>	EA	43	$6,85\pm 2,98$	$8,3\pm 3,96$	0,005
<b>Actual</b>	APs	47	$8,3\pm 8$	-	-
<b>G Juanatey, 2007 (91)</b>	APs	50	$6,3\pm 3,1$	$8,2\pm 3,9$	0,008
<b>Contessa, 2009 (237)</b>	APs	41	$5,9\pm 2$	$7,5\pm 2,8$	0,007
<b>Bilgen, 2013 (265)</b>	APs	37	$9,4\pm 4,8$	$11,6\pm 3,2$	0,032
<b>Sharma, 2016 (235)</b>	APs	40	$8,3\pm 4,2$	$10,8\pm 2,7$	0,007

En el presente trabajo, el análisis bivalente mostró asociación de la disfunción endotelial con el tabaquismo actual. En el modelo multivariante, la disfunción endotelial se relacionó con el tratamiento, previo o actual, con corticoides (OR 3,58; p 0,013), lo que indica que

el uso de esteroides es un determinante importante de disfunción endotelial, aunque estos fármacos se administran para el tratamiento de la inflamación y ésta podría contribuir a la disfunción endotelial.

La asociación entre corticoides y ECV es conocida; algunos estudios poblacionales evidencian un aumento de las ECV con dosis terapéuticas de corticoides orales ( $\geq 7,5$  mg/día) (266). No obstante, la influencia de los corticoides sobre el RCV en los pacientes con artritis inflamatorias sigue en cuestión. Estos fármacos tienen efectos nocivos sobre la HTA, la DM y la obesidad (155), pero también pueden mejorar la función endotelial por su acción antiinflamatoria y antiproliferativa sobre la pared vascular (156).

El efecto de los corticoides sobre el endotelio parece ser diferente en condiciones fisiológicas y en presencia de inflamación (267). Los resultados de estudios experimentales en modelos animales apoyan un efecto beneficioso de los corticoides sobre el endotelio en condiciones de inflamación (268). Algunos trabajos no han encontrado efectos nocivos de los corticoides sobre la función endotelial en los pacientes con AR (269), habiéndose descrito incluso una mejoría de la VDMF en estos pacientes (270). Sin embargo, sí se ha encontrado asociación entre disfunción endotelial y exposición crónica a glucocorticoides en pacientes con LES (271). En una serie de pacientes con enfermedad Behcet se observó que los corticoides podrían tener un efecto modulador; ya que disminuyen la VDMF cuando se administran en la fase de remisión de la enfermedad y la mejoran en la fase de actividad (272).

Las evidencias disponibles sobre la relación entre función endotelial y tratamiento con corticoides en las EspA son menores y



no se han encontrado publicaciones que ratifiquen nuestros resultados. *González-Juanatey et al.* no observó asociación de la disfunción endotelial con dosis acumulativas de corticoides en una serie de pacientes con APs (91). En la serie de *Sharma et al.*, la VDMF en los pacientes con APs en tratamiento con glucocorticoides fue similar a los no expuestos (235), encontrándose resultados similares en otro estudio llevado a cabo en pacientes con EA (158).

En nuestro estudio, la disfunción endotelial se ha asociado de forma significativa a la PCR en el modelo multivariante, de forma que por cada incremento de una unidad de PCR la probabilidad de presentar disfunción endotelial aumenta un 35% ( $p$  0,034), demostrando la relación entre inflamación y arteriosclerosis.

Varios grupos han observado una asociación significativa entre los niveles de PCR y la disminución de la VDMF (273, 274). En pacientes con enfermedad coronaria, *Fichtlscherer et al.* encontró una correlación entre la PCR y la disfunción endotelial, y la disminución de los niveles de PCR era un predictor independiente de mejoría de la función endotelial (275). En la serie de *González-Juanatey et al.*, la disfunción endotelial se asoció al valor de la PCR en el momento del diagnóstico en pacientes con APs (91). No obstante, algunos estudios poblacionales han mostrado una asociación débil o inexistente entre la PCR y la VDMF (276, 277). Por lo tanto, son necesarios futuros estudios que definan mejor la relación entre los marcadores inflamatorios y la función endotelial.

En el presente trabajo no se ha objetivado asociación entre la función endotelial y el tratamiento con fármacos biológicos, aunque algunos trabajos sugieren que estos fármacos mejoran la función

endotelial y el perfil de riesgo vascular (164). No obstante, y como ya se ha mencionado, el diseño transversal de nuestro estudio es una limitación para encontrar este tipo de asociaciones.

Por último, el efecto protector del IMC sobre la disfunción endotelial observado en nuestra serie es llamativo. Las posibles explicaciones pueden estar en relación con el hecho de que todos los fumadores de la muestra tienen disfunción endotelial y existe mayor proporción de obesos entre los no fumadores (20% vs 10%), por lo que es posible que el tabaco produzca un efecto de interacción en la relación entre el IMC y la disfunción endotelial.

## **6.7. Enfermedad arterial periférica**

Se ha estimado que la EAP afecta al 3,7-4,5% de la población española, y hasta un 18% de los mayores de 75 años (278, 279). La EAP es una patología muy dependiente de los FRCV clásicos, especialmente de la edad (280), el tabaquismo, la hipercolesterolemia y la DM (281). El ITB es el mejor procedimiento no invasivo para diagnosticar la EAP y el más utilizado en población asintomática; además, ha demostrado mejorar la estimación del riesgo coronario (278), y su alteración tiene implicaciones pronósticas, aumentando el riesgo de mortalidad total y por evento cardiovascular (176, 179).

En un estudio poblacional que incluía pacientes con EspA, con una edad media de la muestra de  $67\pm 9$  años, se observó que el riesgo de EAP fue superior en los que tenían enfermedad inflamatoria reumatológica respecto a los controles, después de

ajustar por edad y sexo. El subgrupo de EspA fue el único asociado de forma significativa a la EAP, evidenciándose un riesgo adicional no explicado por los FRCV (242). En el estudio de *Han et al.* los pacientes con EA y APs presentaron una prevalencia de EAP 1,6 veces mayor que la de la población general (84).

La EAP asintomática afectó a 5 pacientes (6,4%) en nuestra serie que presentaron un ITB patológico. Esta proporción es ligeramente superior a la prevalencia descrita en la población general, este dato es más llamativo debido a la juventud de la muestra, que presenta una media de edad inferior a la registrada en los estudios poblacionales de EAP realizados a nivel nacional (278, 279). Por otro lado, el pequeño número de pacientes con ITB alterado no ha permitido valorar su relación con otras variables, salvo la DM que en el análisis bivariante se situó en el límite de la significación estadística ( $p < 0,05$ ).

## **7. CONCLUSIONES**

- **Los pacientes con EA y APs, sin enfermedad cardiovascular previa, presentan una elevada prevalencia de arteriosclerosis subclínica. La totalidad de los pacientes de nuestra serie ha presentado algún tipo de afectación vascular.**
- **En los pacientes con EA y APs se observa una elevada prevalencia de hiperhomocisteinemia. Sin embargo, los niveles de homocisteína sérica no condicionan la enfermedad vascular subclínica en este estudio.**
- **En la EA y la APs, al igual que en la población general, la edad es el principal determinante de la ateromatosis carotídea (placas de ateroma y/o GIM patológico).**
- **El tratamiento con corticoides y la elevación de la PCR son determinantes relevantes de disfunción endotelial. Este hecho plantea la posibilidad de que al reducir los niveles de PCR y limitar el uso de corticoides se pueda mejorar el perfil de riesgo en los pacientes con EA y APs.**
- **El tratamiento con fármacos biológicos no se relaciona con la enfermedad vascular subclínica en este trabajo.**
- **No se evidencian diferencias significativas en la afectación vascular subclínica entre la EA y la APs.**

## **8. BIBLIOGRAFÍA**

1. Karel W. The pathogenesis of coronary artery disease and acute coronary syndromes. In: Fuster V, Ross A, Topol E, editors. *Atherosclerosis and coronary artery disease* New York: Lippicott Raven; 1996. p. 1591.
2. Lahoz C, Mostaza JM. La aterosclerosis como enfermedad sistémica. *Revista Española de Cardiología*. 2007;60(02):184-95.
3. Instituto Nacional de Estadística. *Defunciones según la causa de muerte 2014*. Madrid: Instituto Nacional de Estadística; 2015.
4. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *The New England journal of medicine*. 1999;340(2):115-26.
5. Badimon JJ, Badimon B, Fuster V. Fisiopatología de la enfermedad aterotrombótica coronaria. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*. 2002;14(5):258-71.
6. Badimón L, Martínez-González J. Endotelio en la protección vascular: nuevos conocimientos. *Revista Española de Cardiología*. 2002;55(Supl.1):17-26.
7. Hackam DG, Anand SS. Emerging risk factors for atherosclerotic vascular disease: a critical review of the evidence. *Jama*. 2003;290(7):932-40.
8. Rosamond W, Flegal K, Friday G, Furie K, Go A, Greenlund K, et al. Heart disease and stroke statistics--2007 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2007;115(5):e69-171.
9. Drexler H. Endothelial dysfunction: clinical implications. *Progress in cardiovascular diseases*. 1997;39(4):287-324.
10. Stamler JS, Singel DJ, Loscalzo J. Biochemistry of nitric oxide and its redox-activated forms. *Science (New York, NY)*. 1992;258(5090):1898-902.
11. Gimbrone MA, Jr., Resnick N, Nagel T, Khachigian LM, Collins T, Topper JN. Hemodynamics, endothelial gene expression,

and atherogenesis. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1997;811:1-10; discussion -1.

12. Hajjar DP, Pomerantz KB. Signal transduction in atherosclerosis: integration of cytokines and the eicosanoid network. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 1992;6(11):2933-41.

13. Grafe M, Auch-Schwelk W, Hertel H, Terbeek D, Steinheider G, Loebe M, et al. Human cardiac microvascular and macrovascular endothelial cells respond differently to oxidatively modified LDL. *Atherosclerosis*. 1998;137(1):87-95.

14. Badimón L, Martínez-González J. Disfunción endotelial. *Revista Española de Cardiología*. 2006;6(Supl.A):21-30.

15. Kevin JM, Loftus LM. Mecanismos de rotura de la placa. In: Fitridge R, Thompson MM, editors. *Mecanismos de la enfermedad vascular : texto para cirujanos vasculares*. Barcelona: Ars Medica; [2009]. p. 97-117.

16. Ross R. Cell biology of atherosclerosis. *Annual review of physiology*. 1995;57:791-804.

17. Glagov S, Rowley DA, Kohut RI. Atherosclerosis of human aorta and its coronary and renal arteries. A consideration of some hemodynamic factors which may be related to the marked differences in atherosclerotic involvement of the coronary and renal arteries. *Archives of pathology*. 1961;72:558-71.

18. Xu Q. Biomechanical-stress-induced signaling and gene expression in the development of arteriosclerosis. *Trends in cardiovascular medicine*. 2000;10(1):35-41.

19. Pan S. Molecular mechanisms responsible for the atheroprotective effects of laminar shear stress. *Antioxidants & redox signaling*. 2009;11(7):1669-82.



20. Malek AM, Alper SL, Izumo S. Hemodynamic shear stress and its role in atherosclerosis. *Jama*. 1999;282(21):2035-42.
21. Ravensbergen J, Ravensbergen JW, Krijger JK, Hillen B, Hoogstraten HW. Localizing role of hemodynamics in atherosclerosis in several human vertebrobasilar junction geometries. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 1998;18(5):708-16.
22. Cunningham KS, Gotlieb AI. The role of shear stress in the pathogenesis of atherosclerosis. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*. 2005;85(1):9-23.
23. Berliner JA, Navab M, Fogelman AM, Frank JS, Demer LL, Edwards PA, et al. Atherosclerosis: basic mechanisms. Oxidation, inflammation, and genetics. *Circulation*. 1995;91(9):2488-96.
24. Quinn MT, Parthasarathy S, Fong LG, Steinberg D. Oxidatively modified low density lipoproteins: a potential role in recruitment and retention of monocyte/macrophages during atherogenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1987;84(9):2995-8.
25. Hessler JR, Morel DW, Lewis LJ, Chisolm GM. Lipoprotein oxidation and lipoprotein-induced cytotoxicity. *Arteriosclerosis (Dallas, Tex)*. 1983;3(3):215-22.
26. Yui S, Sasaki T, Miyazaki A, Horiuchi S, Yamazaki M. Induction of murine macrophage growth by modified LDLs. *Arteriosclerosis and thrombosis : a journal of vascular biology*. 1993;13(3):331-7.
27. de la Llera Moya M, Atger V, Paul JL, Fournier N, Moatti N, Giral P, et al. A cell culture system for screening human serum for ability to promote cellular cholesterol efflux. Relations between serum components and efflux, esterification, and transfer.

Arteriosclerosis and thrombosis : a journal of vascular biology. 1994;14(7):1056-65.

28. Badimon JJ, Badimon L, Fuster V. Regression of atherosclerotic lesions by high density lipoprotein plasma fraction in the cholesterol-fed rabbit. The Journal of clinical investigation. 1990;85(4):1234-41.

29. Lin KY, Chen YL, Shih CC, Pan JP, Chan WE, Chiang AN. Contribution of HDL-apolipoproteins to the inhibition of low density lipoprotein oxidation and lipid accumulation in macrophages. Journal of cellular biochemistry. 2002;86(2):258-67.

30. Barter PJ. Inhibition of endothelial cell adhesion molecule expression by high density lipoproteins. Clinical and experimental pharmacology & physiology. 1997;24(3-4):286-7.

31. Vilariño JO, Esper R, Badimón JJ. Fisiopatología de los síndromes coronarios agudos. Tres paradigmas para un nuevo dogma. Revista Española de Cardiología. 2004;4(Supl.G):13-24.

32. Dilley RJ, McGeachie JK, Prendergast FJ. A review of the proliferative behaviour, morphology and phenotypes of vascular smooth muscle. Atherosclerosis. 1987;63(2-3):99-107.

33. Shah PK, Falk E, Badimon JJ, Fernandez-Ortiz A, Mailhac A, Villareal-Levy G, et al. Human monocyte-derived macrophages induce collagen breakdown in fibrous caps of atherosclerotic plaques. Potential role of matrix-degrading metalloproteinases and implications for plaque rupture. Circulation. 1995;92(6):1565-9.

34. Moreno PR, Falk E, Palacios IF, Newell JB, Fuster V, Fallon JT. Macrophage infiltration in acute coronary syndromes. Implications for plaque rupture. Circulation. 1994;90(2):775-8.

35. Libby P, Simon DI. Inflammation and thrombosis: the clot thickens. Circulation. 2001;103(13):1718-20.

36. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002;105(9):1135-43.
37. Croce K, Libby P. Intertwining of thrombosis and inflammation in atherosclerosis. *Current opinion in hematology*. 2007;14(1):55-61.
38. Davies MJ. The pathophysiology of acute coronary syndromes. *Heart*. 2000;83(3):361-6.
39. Felton CV, Crook D, Davies MJ, Oliver MF. Relation of plaque lipid composition and morphology to the stability of human aortic plaques. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 1997;17(7):1337-45.
40. Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Gold HK, Yuan J, Narula J, et al. The thin-cap fibroatheroma: a type of vulnerable plaque: the major precursor lesion to acute coronary syndromes. *Current opinion in cardiology*. 2001;16(5):285-92.
41. Ambrose JA, Winters SL, Stern A, Eng A, Teichholz LE, Gorlin R, et al. Angiographic morphology and the pathogenesis of unstable angina pectoris. *Journal of the American College of Cardiology*. 1985;5(3):609-16.
42. Giroud D, Li JM, Urban P, Meier B, Rutishauer W. Relation of the site of acute myocardial infarction to the most severe coronary arterial stenosis at prior angiography. *The American journal of cardiology*. 1992;69(8):729-32.
43. Hackett D, Davies G, Maseri A. Pre-existing coronary stenoses in patients with first myocardial infarction are not necessarily severe. *European heart journal*. 1988;9(12):1317-23.
44. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation*. 2001;104(3):365-72.
45. Loftus IM, Naylor AR, Bell PR, Thompson MM. Matrix metalloproteinases and atherosclerotic plaque instability. *The British journal of surgery*. 2002;89(6):680-94.

46. Burke AP, Kolodgie FD, Farb A, Weber DK, Malcom GT, Smialek J, et al. Healed plaque ruptures and sudden coronary death: evidence that subclinical rupture has a role in plaque progression. *Circulation*. 2001;103(7):934-40.
47. Otto C, Geiss HC, Empen K, Parhofer KG. Long-term reduction of C-reactive protein concentration by regular LDL apheresis. *Atherosclerosis*. 2004;174(1):151-6.
48. Rouet-Benzineb P, Gontero B, Dreyfus P, Lafuma C. Angiotensin II induces nuclear factor- kappa B activation in cultured neonatal rat cardiomyocytes through protein kinase C signaling pathway. *Journal of molecular and cellular cardiology*. 2000;32(10):1767-78.
49. Willerson JT, Ridker PM. Inflammation as a cardiovascular risk factor. *Circulation*. 2004;109(21 suppl 1):II-2-II-10.
50. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation*. 2003;107(3):363-9.
51. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuffi AG, Pepys MB, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid a protein in severe unstable angina. *The New England journal of medicine*. 1994;331(7):417-24.
52. Casas JP, Shah T, Hingorani AD, Danesh J, Pepys MB. C-reactive protein and coronary heart disease: a critical review. *Journal of internal medicine*. 2008;264(4):295-314.
53. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Kupka MJ, Manning WJ, et al. C-reactive protein is associated with subclinical epicardial coronary calcification in men and women: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2002;106(10):1189-91.
54. Wang TJ, Nam BH, Wilson PW, Wolf PA, Levy D, Polak JF, et al. Association of C-reactive protein with carotid atherosclerosis in

men and women: the Framingham Heart Study. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2002;22(10):1662-7.

55. Zwaka TP, Hombach V, Torzewski J. C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis. *Circulation*. 2001;103(9):1194-7.

56. Szmítko PE, Wang CH, Weisel RD, de Almeida JR, Anderson TJ, Verma S. New markers of inflammation and endothelial cell activation: Part I. *Circulation*. 2003;108(16):1917-23.

57. Padró T, Mendieta C, Badimon L. Inflamación y arteriosclerosis. *Hipertensión y Riesgo Vascular*. 2005;22(4):173-82.

58. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet (London, England)*. 2007;369(9570):1379-90.

59. Braun J, Bollow M, Remlinger G, Eggens U, Rudwaleit M, Distler A, et al. Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. *Arthritis and rheumatism*. 1998;41(1):58-67.

60. Muñoz Gomariz E, Cisnal del Mazo A, Collantes Estevez E. Validación de criterios diagnósticos y de clasificación de las espondiloartropatías: Estudio multicéntrico en España. *Rev Esp Reumatol*. 1994;21:426-9.

61. Thorsby E. HLA-associated diseases. *Immunologist*. 1995;3(2):39-44.

62. Brewerton DA, Hart FD, Nicholls A, Caffrey M, James DC, Sturrock RD. Ankylosing spondylitis and HL-A 27. *Lancet (London, England)*. 1973;1(7809):904-7.

63. Brown MA. Genetics and the pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Current opinion in rheumatology*. 2009;21(4):318-23.

64. De Keyser F, Elewaut D, De Vos M, De Vlam K, Cuvelier C, Mielants H, et al. Bowel inflammation and the spondyloarthropathies.

Rheumatic diseases clinics of North America. 1998;24(4):785-813, ix-x.

65. Reveille JD. The genetic basis of ankylosing spondylitis. *Current opinion in rheumatology*. 2006;18(4):332-41.

66. Laloux L, Voisin MC, Allain J, Martin N, Kerboull L, Chevalier X, et al. Immunohistological study of entheses in spondyloarthropathies: comparison in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2001;60(4):316-21.

67. Chang CP, Schumacher HR, Jr. Light and electron microscopic observations on the synovitis of ankylosing spondylitis. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 1992;22(1):54-65.

68. Braun J, Bollow M, Neure L, Seipelt E, Seyrekbasan F, Herbst H, et al. Use of immunohistologic and in situ hybridization techniques in the examination of sacroiliac joint biopsy specimens from patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis and rheumatism*. 1995;38(4):499-505.

69. Zhang Y. Animal models of inflammatory spinal and sacroiliac joint diseases. *Rheumatic diseases clinics of North America*. 2003;29(3):631-45.

70. Dougados M, Hochberg MC. Why is the concept of spondyloarthropathies important? *Best practice & research Clinical rheumatology*. 2002;16(4):495-505.

71. Rudwaleit M. New approaches to diagnosis and classification of axial and peripheral spondyloarthritis. *Current opinion in rheumatology*. 2010;22(4):375-80.

72. Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. [Criteria of the classification of spondylarthropathies]. *Revue du rhumatisme et des maladies osteo-articulaires*. 1990;57(2):85-9.

73. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, et al. The European Spondylarthropathy Study Group

preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis and rheumatism*. 1991;34(10):1218-27.

74. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Annals of the rheumatic diseases*. 2009;68(6):777-83.

75. Rudwaleit Mv, Van Der Heijde D, Landewé R, Akkoc N, Brandt J, Chou C, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010:annrheumdis133645.

76. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis and rheumatism*. 1984;27(4):361-8.

77. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis and rheumatism*. 2006;54(8):2665-73.

78. Calin A, Nakache JP, Gueguen A, Zeidler H, Mielants H, Dougados M. Defining disease activity in ankylosing spondylitis: is a combination of variables (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) an appropriate instrument? *Rheumatology (Oxford, England)*. 1999;38(9):878-82.

79. Machado P, Landewe R, Lie E, Kvien TK, Braun J, Baker D, et al. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): defining cut-off values for disease activity states and improvement scores. *Annals of the rheumatic diseases*. 2011;70(1):47-53.

80. Mumtaz A, Gallagher P, Kirby B, Waxman R, Coates LC, Veale JD, et al. Development of a preliminary composite disease activity index in psoriatic arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2011;70(2):272-7.
81. Helliwell PS, FitzGerald O, Fransen J, Gladman DD, Kreuger GG, Callis-Duffin K, et al. The development of candidate composite disease activity and responder indices for psoriatic arthritis (GRACE project). *Annals of the rheumatic diseases*. 2013;72(6):986-91.
82. Boehncke WH, Prinz J, Gottlieb AB. Biologic therapies for psoriasis. A systematic review. *The Journal of rheumatology*. 2006;33(7):1447-51.
83. Papagoras C, Voulgari PV, Drosos AA. Atherosclerosis and cardiovascular disease in the spondyloarthritides, particularly ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Clinical and experimental rheumatology*. 2013;31(4):612-20.
84. Han C, Robinson DW, Jr., Hackett MV, Paramore LC, Fraeman KH, Bala MV. Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *The Journal of rheumatology*. 2006;33(11):2167-72.
85. Szabo SM, Levy AR, Rao SR, Kirbach SE, Lacaille D, Cifaldi M, et al. Increased risk of cardiovascular and cerebrovascular diseases in individuals with ankylosing spondylitis: a population-based study. *Arthritis and rheumatism*. 2011;63(11):3294-304.
86. Bakland G, Gran JT, Nossent JC. Increased mortality in ankylosing spondylitis is related to disease activity. *Annals of the rheumatic diseases*. 2011;70(11):1921-5.
87. Haroon NN, Paterson JM, Li P, Inman RD, Haroon N. Patients With Ankylosing Spondylitis Have Increased Cardiovascular and Cerebrovascular Mortality: A Population-Based Study. *Annals of internal medicine*. 2015;163(6):409-16.



88. Gladman DD, Ang M, Su L, Tom BD, Schentag CT, Farewell VT. Cardiovascular morbidity in psoriatic arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2009;68(7):1131-5.
89. Ogdie A, Yu Y, Haynes K, Love TJ, Maliha S, Jiang Y, et al. Risk of major cardiovascular events in patients with psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2015;74(2):326-32.
90. Eder L, Wu Y, Chandran V, Cook R, Gladman DD. Incidence and predictors for cardiovascular events in patients with psoriatic arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2016;75(9):1680-6.
91. Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Miranda-Filloo JA, Amigo-Diaz E, Testa A, Garcia-Porra C, et al. Endothelial dysfunction in psoriatic arthritis patients without clinically evident cardiovascular disease or classic atherosclerosis risk factors. *Arthritis and rheumatism*. 2007;57(2):287-93.
92. Eder L, Thavaneswaran A, Chandran V, Cook R, Gladman DD. Increased burden of inflammation over time is associated with the extent of atherosclerotic plaques in patients with psoriatic arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2015;74(10):1830-5.
93. Azevedo VF, Pecoits-Filho R. Atherosclerosis and endothelial dysfunction in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatology international*. 2010;30(11):1411-6.
94. Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Vazquez-Rodriguez TR, Martin J, Llorca J. Endothelial dysfunction, carotid intima-media thickness, and accelerated atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2008;38(2):67-70.
95. Vallance P, Collier J, Bhagat K. Infection, inflammation, and infarction: does acute endothelial dysfunction provide a link? *Lancet (London, England)*. 1997;349(9062):1391-2.

96. Sattar N, McCarey DW, Capell H, McInnes IB. Explaining how "high-grade" systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. *Circulation*. 2003;108(24):2957-63.
97. Khovidhunkit W, Kim MS, Memon RA, Shigenaga JK, Moser AH, Feingold KR, et al. Effects of infection and inflammation on lipid and lipoprotein metabolism: mechanisms and consequences to the host. *Journal of lipid research*. 2004;45(7):1169-96.
98. Toms TE, Panoulas VF, Kitas GD. Dyslipidaemia in rheumatological autoimmune diseases. *The open cardiovascular medicine journal*. 2011;5:64-75.
99. Charles-Schoeman C, Lee YY, Grijalva V, Amjadi S, FitzGerald J, Ranganath VK, et al. Cholesterol efflux by high density lipoproteins is impaired in patients with active rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2012;71(7):1157-62.
100. Maziere C, Auclair M, Maziere JC. Tumor necrosis factor enhances low density lipoprotein oxidative modification by monocytes and endothelial cells. *FEBS letters*. 1994;338(1):43-6.
101. Hotamisligil GS, Spiegelman BM. Tumor necrosis factor alpha: a key component of the obesity-diabetes link. *Diabetes*. 1994;43(11):1271-8.
102. Chajek-Shaul T, Friedman G, Stein O, Shiloni E, Etienne J, Stein Y. Mechanism of the hypertriglyceridemia induced by tumor necrosis factor administration to rats. *Biochimica et biophysica acta*. 1989;1001(3):316-24.
103. Wasko MC, Kay J, Hsia EC, Rahman MU. Diabetes mellitus and insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis: risk reduction in a chronic inflammatory disease. *Arthritis care & research*. 2011;63(4):512-21.
104. Neumann E, Frommer KW, Vasile M, Muller-Ladner U. Adipocytokines as driving forces in rheumatoid arthritis and related

inflammatory diseases? *Arthritis and rheumatism*. 2011;63(5):1159-69.

105. Scotece M, Conde J, Gomez R, Lopez V, Pino J, Gonzalez A, et al. Role of adipokines in atherosclerosis: interferences with cardiovascular complications in rheumatic diseases. *Mediators of inflammation*. 2012;2012:125458.

106. Kimhi O, Caspi D, Bornstein NM, Maharshak N, Gur A, Arbel Y, et al. Prevalence and risk factors of atherosclerosis in patients with psoriatic arthritis. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2007;36(4):203-9.

107. Sundstrom B, Johansson G, Johansson I, Wallberg-Jonsson S. Modifiable cardiovascular risk factors in patients with ankylosing spondylitis. *Clinical rheumatology*. 2014;33(1):111-7.

108. Tam LS, Tomlinson B, Chu TT, Li M, Leung YY, Kwok LW, et al. Cardiovascular risk profile of patients with psoriatic arthritis compared to controls--the role of inflammation. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2008;47(5):718-23.

109. Chung HY, Machado P, van der Heijde D, D'Agostino MA, Dougados M. Smokers in early axial spondyloarthritis have earlier disease onset, more disease activity, inflammation and damage, and poorer function and health-related quality of life: results from the DESIR cohort. *Annals of the rheumatic diseases*. 2012;71(6):809-16.

110. Poddubnyy D, Haibel H, Listing J, Marker-Hermann E, Zeidler H, Braun J, et al. Cigarette smoking has a dose-dependent impact on progression of structural damage in the spine in patients with axial spondyloarthritis: results from the GERman SPondyloarthritis Inception Cohort (GESPIC). *Annals of the rheumatic diseases*. 2013;72(8):1430-2.

111. Mathieu S, Gossec L, Dougados M, Soubrier M. Cardiovascular profile in ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis care & research*. 2011;63(4):557-63.
112. Papadakis JA, Sidiropoulos PI, Karvounaris SA, Vrentzos GE, Spanakis EK, Ganotakis ES, et al. High prevalence of metabolic syndrome and cardiovascular risk factors in men with ankylosing spondylitis on anti-TNFalpha treatment: correlation with disease activity. *Clinical and experimental rheumatology*. 2009;27(2):292-8.
113. Divecha H, Sattar N, Rumley A, Cherry L, Lowe GD, Sturrock R. Cardiovascular risk parameters in men with ankylosing spondylitis in comparison with non-inflammatory control subjects: relevance of systemic inflammation. *Clinical science (London, England : 1979)*. 2005;109(2):171-6.
114. Mok CC, Ko GT, Ho LY, Yu KL, Chan PT, To CH. Prevalence of atherosclerotic risk factors and the metabolic syndrome in patients with chronic inflammatory arthritis. *Arthritis care & research*. 2011;63(2):195-202.
115. Jones SM, Harris CP, Lloyd J, Stirling CA, Reckless JP, McHugh NJ. Lipoproteins and their subfractions in psoriatic arthritis: identification of an atherogenic profile with active joint disease. *Annals of the rheumatic diseases*. 2000;59(11):904-9.
116. Bremander A, Petersson IF, Bergman S, Englund M. Population-based estimates of common comorbidities and cardiovascular disease in ankylosing spondylitis. *Arthritis care & research*. 2011;63(4):550-6.
117. Heslinga SC, Van den Oever IA, Van Sijl AM, Peters MJ, Van der Horst-Bruinsma IE, Smulders YM, et al. Cardiovascular risk management in patients with active ankylosing spondylitis: a detailed evaluation. *BMC musculoskeletal disorders*. 2015;16:80.

118. Chou CH, Lin MC, Peng CL, Wu YC, Sung FC, Kao CH, et al. A nationwide population-based retrospective cohort study: increased risk of acute coronary syndrome in patients with ankylosing spondylitis. *Scandinavian journal of rheumatology*. 2014;43(2):132-6.
119. Jamnitski A, Symmons D, Peters MJ, Sattar N, McInnes I, Nurmohamed MT. Cardiovascular comorbidities in patients with psoriatic arthritis: a systematic review. *Annals of the rheumatic diseases*. 2013;72(2):211-6.
120. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodriguez C, Heath CW, Jr. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *The New England journal of medicine*. 1999;341(15):1097-105.
121. Masi A, Aldag J, Mohan P, Murugan T, editors. Significantly lower serum triglyceride levels (TGLs) in ankylosing spondylitis (AS) patients (PTS) than age, gender, and medical service-matched controls (CN): Results of multivariate analyses. *Arthritis and rheumatism*; 2000: LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS 530 WALNUT ST, PHILADELPHIA, PA 19106-3621 USA.
122. Aronow WS, Ahn C. Association between plasma homocysteine and peripheral arterial disease in older persons. *Coronary artery disease*. 1998;9(1):49-50.
123. Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed)*. 2002;325(7374):1202.
124. Schaffer A, Verdoia M, Casetti E, Marino P, Suryapranata H, De Luca G. Relationship between homocysteine and coronary artery disease. Results from a large prospective cohort study. *Thrombosis research*. 2014;134(2):288-93.
125. Mangge H, Becker K, Fuchs D, Gostner JM. Antioxidants, inflammation and cardiovascular disease. *World journal of cardiology*. 2014;6(6):462-77.

126. Fernández-Miranda C. Hiperhomocisteinemia, deficiencia de folato y aterosclerosis. *Clínica e investigación en arteriosclerosis*. 2004;16(5):201-3.
127. Slot O. Changes in plasma homocysteine in arthritis patients starting treatment with low-dose methotrexate subsequently supplemented with folic acid. *Scandinavian journal of rheumatology*. 2001;30(5):305-7.
128. Ueland PM, Refsum H, Stabler SP, Malinow MR, Andersson A, Allen RH. Total homocysteine in plasma or serum: methods and clinical applications. *Clinical chemistry*. 1993;39(9):1764-79.
129. Hornung N, Ellingsen T, Stengaard-Pedersen K, Poulsen JH. Folate, homocysteine, and cobalamin status in patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate, and the effect of low dose folic acid supplement. *The Journal of rheumatology*. 2004;31(12):2374-81.
130. Zhang S, Bai YY, Luo LM, Xiao WK, Wu HM, Ye P. Association between serum homocysteine and arterial stiffness in elderly: a community-based study. *Journal of geriatric cardiology : JGC*. 2014;11(1):32-8.
131. Pang X, Liu J, Zhao J, Mao J, Zhang X, Feng L, et al. Homocysteine induces the expression of C-reactive protein via NMDAr-ROS-MAPK-NF-kappaB signal pathway in rat vascular smooth muscle cells. *Atherosclerosis*. 2014;236(1):73-81.
132. Faeh D, Chiolerio A, Paccaud F. Homocysteine as a risk factor for cardiovascular disease: should we (still) worry about? *Swiss medical weekly*. 2006;136(47-48):745-56.
133. Baskan BM, Sivas F, Aktekin LA, Dogan YP, Ozoran K, Bodur H. Serum homocysteine level in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatology international*. 2009;29(12):1435-9.

134. Gonzalez-Lopez L, Sanchez-Hernandez JD, Aguilar-Chavez EA, Cota-Sanchez AR, Lopez-Olivo MA, Villa-Manzano AI, et al. Hyperhomocysteinemia in ankylosing spondylitis: prevalence and association with clinical variables. *Rheumatology international*. 2008;28(12):1223-8.
135. Gecene M, Tuncay F, Borman P, Yucel D, Senes M, Yilmaz BK. Atherosclerosis in male patients with ankylosing spondylitis: the relation with methylenetetrahydrofolate reductase (C677T) gene polymorphism and plasma homocysteine levels. *Rheumatology international*. 2013;33(6):1519-24.
136. Malesci D, Niglio A, Mennillo GA, Buono R, Valentini G, La Montagna G. High prevalence of metabolic syndrome in patients with ankylosing spondylitis. *Clinical rheumatology*. 2007;26(5):710-4.
137. Capkin E, Karkucak M, Akyuz A, Alver A, Turkyilmaz AK, Zengin E. The relationship between plasma homocysteine level and different treatment modalities in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatology international*. 2012;32(8):2349-53.
138. Wei JC, Jan MS, Yu CT, Huang YC, Yang CC, Tsou HK, et al. Plasma homocysteine status in patients with ankylosing spondylitis. *Clinical rheumatology*. 2007;26(5):739-42.
139. Segal R, Baumoehl Y, Elkayam O, Levartovsky D, Litinsky I, Paran D, et al. Anemia, serum vitamin B12, and folic acid in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and systemic lupus erythematosus. *Rheumatology international*. 2004;24(1):14-9.
140. Al Mheid I, Patel RS, Tangpricha V, Quyyumi AA. Vitamin D and cardiovascular disease: is the evidence solid? *Eur Heart J*. 2013;34(48):3691-8.
141. Rammos G, Tseke P, Ziakka S. Vitamin D, the renin-angiotensin system, and insulin resistance. *International urology and nephrology*. 2008;40(2):419-26.

142. Carthy EP, Yamashita W, Hsu A, Ooi BS. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 and rat vascular smooth muscle cell growth. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 1989;13(6 Pt 2):954-9.
143. Deluca HF, Cantorna MT. Vitamin D: its role and uses in immunology. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2001;15(14):2579-85.
144. Wang L, Song Y, Manson JE, Pilz S, Marz W, Michaelsson K, et al. Circulating 25-hydroxy-vitamin D and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of prospective studies. *Circulation Cardiovascular quality and outcomes*. 2012;5(6):819-29.
145. Tarcin O, Yavuz DG, Ozben B, Telli A, Ogunc AV, Yuksel M, et al. Effect of vitamin D deficiency and replacement on endothelial function in asymptomatic subjects. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2009;94(10):4023-30.
146. Souberbielle JC, Body JJ, Lappe JM, Plebani M, Shoenfeld Y, Wang TJ, et al. Vitamin D and musculoskeletal health, cardiovascular disease, autoimmunity and cancer: Recommendations for clinical practice. *Autoimmunity reviews*. 2010;9(11):709-15.
147. Cai G, Wang L, Fan D, Xin L, Liu L, Hu Y, et al. Vitamin D in ankylosing spondylitis: review and meta-analysis. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2015;438:316-22.
148. Baskan B, Oten E, Sivas F, Eser F, Yurdakul FG, Duran S, et al. The relationship between vitamin D, vertebral deformity and quality of life in psoriatic arthritis. *Acta reumatologica portuguesa*. 2016;41(4):350-8.
149. Erten S, Kucuksahin O, Sahin A, Altunoglu A, Akyol M, Koca C. Decreased plasma vitamin D levels in patients with undifferentiated spondyloarthritis and ankylosing spondylitis. *Internal medicine (Tokyo, Japan)*. 2013;52(3):339-44.



150. Urruticoechea-Arana A, Martin-Martinez MA, Castaneda S, Piedra CA, Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, et al. Vitamin D deficiency in chronic inflammatory rheumatic diseases: results of the cardiovascular in rheumatology [CARMA] study. *Arthritis research & therapy*. 2015;17:211.
151. Ridker PM. Targeting inflammatory pathways for the treatment of cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2014;35(9):540-3.
152. Ridker PM, Luscher TF. Anti-inflammatory therapies for cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2014;35(27):1782-91.
153. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *The New England journal of medicine*. 1997;336(14):973-9.
154. Dinarello CA. Anti-inflammatory Agents: Present and Future. *Cell*. 2010;140(6):935-50.
155. Panoulas VF, Douglas KM, Stavropoulos-Kalinoglou A, Metsios GS, Nightingale P, Kita MD, et al. Long-term exposure to medium-dose glucocorticoid therapy associates with hypertension in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2008;47(1):72-5.
156. Avina-Zubieta JA, Abrahamowicz M, De Vera MA, Choi HK, Sayre EC, Rahman MM, et al. Immediate and past cumulative effects of oral glucocorticoids on the risk of acute myocardial infarction in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2013;52(1):68-75.
157. Roubille C, Richer V, Starnino T, McCourt C, McFarlane A, Fleming P, 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. *Annals of the rheumatic diseases*. 2015;74(3):480-9.

158. Bodnar N, Kerekes G, Seres I, Paragh G, Kappelmayer J, Nemethne ZG, et al. Assessment of subclinical vascular disease associated with ankylosing spondylitis. *The Journal of rheumatology*. 2011;38(4):723-9.

159. Micha R, Imamura F, Wyler von Ballmoos M, Solomon DH, Hernan MA, Ridker PM, et al. Systematic review and meta-analysis of methotrexate use and risk of cardiovascular disease. *The American journal of cardiology*. 2011;108(9):1362-70.

160. Wasko MC, Dasgupta A, Hubert H, Fries JF, Ward MM. Propensity-adjusted association of methotrexate with overall survival in rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 2013;65(2):334-42.

161. Barnabe C, Martin BJ, Ghali WA. Systematic review and meta-analysis: anti-tumor necrosis factor alpha therapy and cardiovascular events in rheumatoid arthritis. *Arthritis care & research*. 2011;63(4):522-9.

162. Westlake SL, Colebatch AN, Baird J, Curzen N, Kiely P, Quinn M, et al. Tumour necrosis factor antagonists and the risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2011;50(3):518-31.

163. Angel K, Provan SA, Fagerhol MK, Mowinckel P, Kvien TK, Atar D. Effect of 1-year anti-TNF-alpha therapy on aortic stiffness, carotid atherosclerosis, and calprotectin in inflammatory arthropathies: a controlled study. *American journal of hypertension*. 2012;25(6):644-50.

164. Syngle A, Vohra K, Sharma A, Kaur L. Endothelial dysfunction in ankylosing spondylitis improves after tumor necrosis factor-alpha blockade. *Clinical rheumatology*. 2010;29(7):763-70.

165. Hecht HS. The deadly double standard (the saga of screening for subclinical atherosclerosis). *The American journal of cardiology*. 2008;101(12):1805-7.
166. Ponte CI, Arocha I, Isea-Pérez J, Gómez-Mancebo JR, Ablan F, Colán-Párraga J, et al. III Consenso Nacional para el manejo del paciente con dislipidemia. *Avances Cardiol*. 2014;34(Supl 2):S1-S128.
167. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *Jama*. 2001;285(19):2486-97.
168. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003;24(11):987-1003.169. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J*. 2012;33(13):1635-701.
170. Mostaza JM, Lahoz C. Tablas para la estimación del riesgo cardiovascular: todavía muchos interrogantes. *Medicina clinica*. 2006;126(14):535-6.
171. Castaneda S, Martin-Martinez MA, Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Garcia-Yebenes MJ, Perez-Vicente S, et al. Cardiovascular morbidity and associated risk factors in Spanish patients with chronic inflammatory rheumatic diseases attending rheumatology clinics: Baseline data of the CARMA Project. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2015;44(6):618-26.

172. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, Heslinga M, McInnes IB, Peters MJ, et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Annals of the rheumatic diseases*. 2017;76(1):17-28.
173. Mostaza JM, Vicente I, Cairols M, Castillo J, Gonzalez-Juanatey JR, Pomar JL, et al. [Ankle brachial index and cardiovascular risk]. *Medicina clinica*. 2003;121(2):68-73.
174. Fowkes FG. The measurement of atherosclerotic peripheral arterial disease in epidemiological surveys. *International journal of epidemiology*. 1988;17(2):248-54.
175. Murabito JM, Evans JC, Nieto K, Larson MG, Levy D, Wilson PW. Prevalence and clinical correlates of peripheral arterial disease in the Framingham Offspring Study. *American heart journal*. 2002;143(6):961-5.
176. Leng GC, Fowkes FG, Lee AJ, Dunbar J, Housley E, Ruckley CV. Use of ankle brachial pressure index to predict cardiovascular events and death: a cohort study. *BMJ (Clinical research ed)*. 1996;313(7070):1440-4.
177. Abbott RD, Petrovitch H, Rodriguez BL, Yano K, Schatz IJ, Popper JS, et al. Ankle/brachial blood pressure in men >70 years of age and the risk of coronary heart disease. *The American journal of cardiology*. 2000;86(3):280-4.
178. Abbott RD, Rodriguez BL, Petrovitch H, Yano K, Schatz IJ, Popper JS, et al. Ankle-brachial blood pressure in elderly men and the risk of stroke: the Honolulu Heart Program. *Journal of clinical epidemiology*. 2001;54(10):973-8.
179. Resnick HE, Lindsay RS, McDermott MM, Devereux RB, Jones KL, Fabsitz RR, et al. Relationship of high and low ankle

brachial index to all-cause and cardiovascular disease mortality: the Strong Heart Study. *Circulation*. 2004;109(6):733-9.

180. Fernandez-Miranda C. [New perspectives in the measurement of cardiovascular risk: explorations to detect subclinical atherosclerosis and inflammation markers]. *Medicina clinica*. 2007;128(9):344-51.

181. Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE, et al. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *Jama*. 2008;300(2):197-208.

182. 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. *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)*. 2012;34(4):290-6.

183. 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. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2008;21(2):93-111; quiz 89-90.

184. Ho SS. Current status of carotid ultrasound in atherosclerosis. *Quantitative imaging in medicine and surgery*. 2016;6(3):285-96.

185. Junyent M, Gilabert R, Nunez I, Corbella E, Vela M, Zambon D, et al. [Carotid ultrasound in the assessment of preclinical

atherosclerosis. Distribution of intima-media thickness values and plaque frequency in a Spanish community cohort]. *Medicina clinica*. 2005;125(20):770-4.

186. Grobbee DE, Bots ML. Carotid artery intima-media thickness as an indicator of generalized atherosclerosis. *Journal of internal medicine*. 1994;236(5):567-73.

187. Persson J, Stavenow L, Wikstrand J, Israelsson B, Formgren J, Berglund G. Noninvasive quantification of atherosclerotic lesions. Reproducibility of ultrasonographic measurement of arterial wall thickness and plaque size. *Arteriosclerosis and thrombosis : a journal of vascular biology*. 1992;12(2):261-6.

188. Graner M, Varpula M, Kahri J, Salonen RM, Nyysönen K, Nieminen MS, et al. Association of carotid intima-media thickness with angiographic severity and extent of coronary artery disease. *The American journal of cardiology*. 2006;97(5):624-9.

189. Chambless LE, Folsom AR, Davis V, Sharrett R, Heiss G, Sorlie P, et al. Risk factors for progression of common carotid atherosclerosis: the Atherosclerosis Risk in Communities Study, 1987-1998. *American journal of epidemiology*. 2002;155(1):38-47.

190. Amarenco P, Labreuche J, Lavalley P, Touboul PJ. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke*. 2004;35(12):2902-9.

191. Grau M, Subirana I, Agis D, Ramos R, Basagaña X, Martí R, et al. Grosor íntima-media carotídeo en población española: valores de referencia y asociación con los factores de riesgo cardiovascular. *Revista Española de Cardiología*. 2012;65(12):1086-93.

192. Celermajer DS. Testing endothelial function using ultrasound. *Journal of cardiovascular pharmacology*. 1998;32 Suppl 3:S29-32.

193. Mombouli JV, Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction: from physiology to therapy. *Journal of molecular and cellular cardiology*. 1999;31(1):61-74.
194. Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, Meredith IT, Knab S, Delagrangre D, et al. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *Journal of the American College of Cardiology*. 1995;26(5):1235-41.
195. Sax FL, Cannon RO, 3rd, Hanson C, Epstein SE. Impaired forearm vasodilator reserve in patients with microvascular angina. Evidence of a generalized disorder of vascular function? *The New England journal of medicine*. 1987;317(22):1366-70.
196. Sorensen KE, Kristensen IB, Celermajer DS. Atherosclerosis in the human brachial artery. *Journal of the American College of Cardiology*. 1997;29(2):318-22.
197. Schroeder S, Enderle MD, Ossen R, Meisner C, Baumbach A, Pfohl M, et al. Noninvasive determination of endothelium-mediated vasodilation as a screening test for coronary artery disease: pilot study to assess the predictive value in comparison with angina pectoris, exercise electrocardiography, and myocardial perfusion imaging. *American heart journal*. 1999;138(4 Pt 1):731-9.
198. Celermajer DS, Sorensen KE, Spiegelhalter DJ, Georgakopoulos D, Robinson J, Deanfield JE. Aging is associated with endothelial dysfunction in healthy men years before the age-related decline in women. *Journal of the American College of Cardiology*. 1994;24(2):471-6.
199. Drexler H, Zeiher AM, Wollschlager H, Meinertz T, Just H, Bonzel T. Flow-dependent coronary artery dilatation in humans. *Circulation*. 1989;80(3):466-74.

200. Williams JK, Adams MR, Klopfenstein HS. Estrogen modulates responses of atherosclerotic coronary arteries. *Circulation*. 1990;81(5):1680-7.
201. Celermajer DS, Sorensen KE, Bull C, Robinson J, Deanfield JE. Endothelium-dependent dilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction. *Journal of the American College of Cardiology*. 1994;24(6):1468-74.
202. Creager MA, Cooke JP, Mendelsohn ME, Gallagher SJ, Coleman SM, Loscalzo J, et al. Impaired vasodilation of forearm resistance vessels in hypercholesterolemic humans. *The Journal of clinical investigation*. 1990;86(1):228-34.
203. Zeiher AM, Schachinger V, Minners J. Long-term cigarette smoking impairs endothelium-dependent coronary arterial vasodilator function. *Circulation*. 1995;92(5):1094-100.
204. Panza JA, Casino PR, Kilcoyne CM, Quyyumi AA. Role of endothelium-derived nitric oxide in the abnormal endothelium-dependent vascular relaxation of patients with essential hypertension. *Circulation*. 1993;87(5):1468-74.
205. Johnstone MT, Creager SJ, Scales KM, Cusco JA, Lee BK, Creager MA. Impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation*. 1993;88(6):2510-6.
206. Celermajer DS, Sorensen K, Ryalls M, Robinson J, Thomas O, Leonard JV, et al. Impaired endothelial function occurs in the systemic arteries of children with homozygous homocystinuria but not in their heterozygous parents. *Journal of the American College of Cardiology*. 1993;22(3):854-8.
207. Anderson TJ, Meredith IT, Yeung AC, Frei B, Selwyn AP, Ganz P. The effect of cholesterol-lowering and antioxidant therapy



on endothelium-dependent coronary vasomotion. *The New England journal of medicine*. 1995;332(8):488-93.

208. Kuvin JT, Karas RH. Clinical utility of endothelial function testing: ready for prime time? *Circulation*. 2003;107(25):3243-7.

209. Shechter M, Issachar A, Marai I, Koren-Morag N, Freinark D, Shahar Y, et al. Long-term association of brachial artery flow-mediated vasodilation and cardiovascular events in middle-aged subjects with no apparent heart disease. *International journal of cardiology*. 2009;134(1):52-8.

210. Budoff MJ, Gul KM. Expert review on coronary calcium. *Vascular health and risk management*. 2008;4(2):315-24.

211. Lamont DH, Budoff MJ, Shavelle DM, Shavelle R, Brundage BH, Hagar JM. Coronary calcium scanning adds incremental value to patients with positive stress tests. *American heart journal*. 2002;143(5):861-7.

212. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M, Jr., Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *Journal of the American College of Cardiology*. 1990;15(4):827-32.

213. Georgiou D, Budoff MJ, Kaufer E, Kennedy JM, Lu B, Brundage BH. Screening patients with chest pain in the emergency department using electron beam tomography: a follow-up study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001;38(1):105-10.

214. Morin RL, Gerber TC, McCollough CH. Radiation dose in computed tomography of the heart. *Circulation*. 2003;107(6):917-22.

215. Shaw LJ, Raggi P, Berman DS, Callister TQ. Cost effectiveness of screening for cardiovascular disease with measures of coronary calcium. *Progress in cardiovascular diseases*. 2003;46(2):171-84.

216. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*. 2006;27(21):2588-605.
217. Oliver JJ, Webb DJ. Noninvasive assessment of arterial stiffness and risk of atherosclerotic events. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2003;23(4):554-66.
218. Davies JI, Struthers AD. Pulse wave analysis and pulse wave velocity: a critical review of their strengths and weaknesses. *Journal of hypertension*. 2003;21(3):463-72.
219. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Journal of hypertension*. 2007;25(6):1105-87.
220. Choe JY, Lee MY, Rheem I, Rhee MY, Park SH, Kim SK. No differences of carotid intima-media thickness between young patients with ankylosing spondylitis and healthy controls. *Joint, bone, spine : revue du rhumatisme*. 2008;75(5):548-53.
221. Erre GL, Sanna P, Zinellu A, Ponchietti A, Fenu P, Sotgia S, et al. Plasma asymmetric dimethylarginine (ADMA) levels and atherosclerotic disease in ankylosing spondylitis: a cross-sectional study. *Clinical rheumatology*. 2011;30(1):21-7.
222. Sari I, Okan T, Akar S, Cece H, Altay C, Secil M, et al. Impaired endothelial function in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2006;45(3):283-6.223. Hamdi W, Chelli Bouaziz M, Zouch I, Ghannouchi MM, Haouel M, Ladeb MF, et al. Assessment of preclinical atherosclerosis in patients with

ankylosing spondylitis. *The Journal of rheumatology*. 2012;39(2):322-6.

224. Mathieu S, Joly H, Baron G, Tournadre A, Dubost JJ, Ristori JM, et al. Trend towards increased arterial stiffness or intima-media thickness in ankylosing spondylitis patients without clinically evident cardiovascular disease. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2008;47(8):1203-7.

225. Peters MJ, van Eijk IC, Smulders YM, Serne E, Dijkmans BA, van der Horst-Bruinsma IE, et al. Signs of accelerated preclinical atherosclerosis in patients with ankylosing spondylitis. *The Journal of rheumatology*. 2010;37(1):161-6.

226. Gonzalez-Juanatey C, Vazquez-Rodriguez TR, Miranda-Filloo JA, Dierssen T, Vaqueiro I, Blanco R, et al. The high prevalence of subclinical atherosclerosis in patients with ankylosing spondylitis without clinically evident cardiovascular disease. *Medicine*. 2009;88(6):358-65.

227. Gupta N, Saigal R, Goyal L, Agrawal A, Bhargava R, Agrawal A. Carotid intima media thickness as a marker of atherosclerosis in ankylosing spondylitis. *International journal of rheumatology*. 2014;2014:839135.

228. Tam LS, Shang Q, Li EK, Tomlinson B, Chu TT, Li M, et al. Subclinical carotid atherosclerosis in patients with psoriatic arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 2008;59(9):1322-31.

229. Di Minno MN, Ambrosino P, Lupoli R, Di Minno A, Tasso M, Peluso R, et al. Cardiovascular risk markers in patients with psoriatic arthritis: A meta-analysis of literature studies. *Annals of medicine*. 2015;47(4):346-53.

230. Tam LS, Kitis GD, Gonzalez-Gay MA. Can suppression of inflammation by anti-TNF prevent progression of subclinical

atherosclerosis in inflammatory arthritis? *Rheumatology* (Oxford, England). 2014;53(6):1108-19.

231. van Sijl AM, van Eijk IC, Peters MJ, Serne EH, van der Horst-Bruinsma IE, Smulders YM, et al. Tumour necrosis factor blocking agents and progression of subclinical atherosclerosis in patients with ankylosing spondylitis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2015;74(1):119-23.

232. Ramonda R, Puato M, Punzi L, Rattazzi M, Zanon M, Balbi G, et al. Atherosclerosis progression in psoriatic arthritis patients despite the treatment with tumor necrosis factor-alpha blockers: a two-year prospective observational study. *Joint, bone, spine : revue du rhumatisme*. 2014;81(5):421-5.

233. Di Minno MN, Ambrosino P, Lupoli R, Di Minno A, Tasso M, Peluso R, et al. Clinical assessment of endothelial function in patients with rheumatoid arthritis: A meta-analysis of literature studies. *European journal of internal medicine*. 2015;26(10):835-42.

234. Kerekes G, Szekanecz Z, Der H, Sandor Z, Lakos G, Muszbek L, et al. Endothelial dysfunction and atherosclerosis in rheumatoid arthritis: a multiparametric analysis using imaging techniques and laboratory markers of inflammation and autoimmunity. *The Journal of rheumatology*. 2008;35(3):398-406.

235. Sharma A, Reddy MH, Sharma K, Dogra S, Vijayvergiya R. Study of endothelial dysfunction in patients of psoriatic arthritis by flow mediated and nitroglycerine mediated dilatation of brachial artery. *International journal of rheumatic diseases*. 2016;19(3):300-4.

236. Brezinski EA, Follansbee MR, Armstrong EJ, Armstrong AW. Endothelial dysfunction and the effects of TNF inhibitors on the endothelium in psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review. *Current pharmaceutical design*. 2014;20(4):513-28.

237. Contessa C, Ramonda R, Lo Nigro A, Modesti V, Lorenzin M, Puato M, et al. [Subclinical atherosclerosis in patients with psoriatic arthritis: a case-control study. Preliminary data]. *Reumatismo*. 2009;61(4):298-305.
238. Yilmazer B, Sahin T, Unlu BO, Kir HM, Cefle A. Investigation of subclinical atherosclerosis in psoriatic arthritis patients with minimal disease activity. *Rheumatology international*. 2015;35(8):1385-92.
239. Chuang YW, Yu MC, Lin CL, Yu TM, Shu KH, Kao CH. Risk of Peripheral Arterial Occlusive Disease in Patients With Systemic Lupus Erythematosus: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Medicine*. 2015;94(46):e2121.
240. del Rincon I, Haas RW, Pogosian S, Escalante A. Lower limb arterial incompressibility and obstruction in rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2005;64(3):425-32.
241. Kurt T, Temiz A, Gokmen F, Adam G, Ozcan S, Ozbudak E, et al. Can the ankle brachial pressure index (ABPI) and carotis intima media thickness (CIMT) be new early stage markers of subclinical atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis? *Wiener klinische Wochenschrift*. 2015;127(13-14):529-34.
242. Aguero F, Gonzalez-Zobl G, Baena-Diez JM, Degano IR, Garcia-Gil M, Alzamora MT, et al. Prevalence of lower extremity peripheral arterial disease in individuals with chronic immune mediated inflammatory disorders. *Atherosclerosis*. 2015;242(1):1-7.
243. Geroulakos G, Ramaswami G, Nicolaidis A, James K, Labropoulos N, Belcaro G, et al. Characterization of symptomatic and asymptomatic carotid plaques using high-resolution real-time ultrasonography. *The British journal of surgery*. 1993;80(10):1274-7.
244. Grant EG, Benson CB, Moneta GL, Alexandrov AV, Baker JD, Bluth EI, et al. Carotid artery stenosis: gray-scale and Doppler US

diagnosis--Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference. *Radiology*. 2003;229(2):340-6.

245. Martorell MP, Escribano JM, Vila R, Puras E. Guia basica para el estudio no invasivo de los troncos supraaorticos en el laboratorio vascular. *Angiología*. 1999;51(2):55-70.

246. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;39(2):257-65.

247. Dean LE, Jones GT, MacDonald AG, Downham C, Sturrock RD, Macfarlane GJ. Global prevalence of ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2014;53(4):650-7.

248. Miranda MD, Font P, Muñoz E, Collantes-Estevez E, Zarco P, Gonzalez C. Registro nacional de pacientes con espondiloartritis (REGISPONSER). Análisis descriptivo de los 2.367 pacientes españoles incluidos. *Reumatol Clin*. 2008;4(S):48-55.

249. Sorensen J, Hetland ML. Diagnostic delay in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis: results from the Danish nationwide DANBIO registry. *Annals of the rheumatic diseases*. 2015;74(3):e12.

250. van der Heijde D, van der Linden S, Bellamy N, Calin A, Dougados M, Khan MA. Which domains should be included in a core set for endpoints in ankylosing spondylitis? Introduction to the ankylosing spondylitis module of OMERACT IV. *The Journal of rheumatology*. 1999;26(4):945-7.

251. Jafri K, Bartels CM, Shin D, Gelfand JM, Ogdie A. Incidence and Management of Cardiovascular Risk Factors in Psoriatic Arthritis

and Rheumatoid Arthritis: A Population-Based Study. *Arthritis care & research*. 2017;69(1):51-7.

252. Papagoras C, Markatseli TE, Saougou I, Alamanos Y, Zikou AK, Voulgari PV, et al. Cardiovascular risk profile in patients with spondyloarthritis. *Joint, bone, spine : revue du rhumatisme*. 2014;81(1):57-63.

253. Refsum H, Nurk E, Smith AD, Ueland PM, Gjesdal CG, Bjelland I, et al. The Hordaland Homocysteine Study: a community-based study of homocysteine, its determinants, and associations with disease. *The Journal of nutrition*. 2006;136(6 Suppl):1731S-40S.

254. Wall RT, Harlan JM, Harker LA, Striker GE. Homocysteine-induced endothelial cell injury in vitro: a model for the study of vascular injury. *Thrombosis research*. 1980;18(1-2):113-21.

255. Woo KS, Chook P, Lolin YI, Cheung AS, Chan LT, Sun YY, et al. Hyperhomocyst(e)inemia is a risk factor for arterial endothelial dysfunction in humans. *Circulation*. 1997;96(8):2542-4.

256. Chambers JC, Ueland PM, Obeid OA, Wrigley J, Refsum H, Kooner JS. Improved vascular endothelial function after oral B vitamins: An effect mediated through reduced concentrations of free plasma homocysteine. *Circulation*. 2000;102(20):2479-83.

257. Tsai MY, Arnett DK, Eckfeldt JH, Williams RR, Ellison RC. Plasma homocysteine and its association with carotid intimal-medial wall thickness and prevalent coronary heart disease: NHLBI Family Heart Study. *Atherosclerosis*. 2000;151(2):519-24.

258. Lupattelli G, Rufini S, Locati EH, Lombardini R, Ciuffetti G, Siepi D, et al. Hyperhomocyst(e)inemia is associated with carotid atherosclerosis. *Angiology*. 1999;50(10):823-30.

259. Durga J, Verhoef P, Bots ML, Schouten E. Homocysteine and carotid intima-media thickness: a critical appraisal of the evidence. *Atherosclerosis*. 2004;176(1):1-19.

260. Inaba Y, Chen JA, Bergmann SR. Carotid plaque, compared with carotid intima-media thickness, more accurately predicts coronary artery disease events: a meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2012;220(1):128-33.
261. Rueda-Gotor J, Llorca J, Corrales A, Blanco R, Fuentevilla P, Portilla V, et al. Carotid ultrasound in the cardiovascular risk stratification of patients with ankylosing spondylitis: results of a population-based study. *Clinical and experimental rheumatology*. 2016;34(5):885-92.
262. Hashimoto H, Kitagawa K, Hougaku H, Shimizu Y, Sakaguchi M, Nagai Y, et al. C-reactive protein is an independent predictor of the rate of increase in early carotid atherosclerosis. *Circulation*. 2001;104(1):63-7.
263. Daiber A, Steven S, Weber A, Shuvaev VV, Muzykantov VR, Laher I, et al. Targeting vascular (endothelial) dysfunction. *British journal of pharmacology*. 2016.
264. Sharma TS, Wasko MC, Tang X, Vedamurthy D, Yan X, Cote J, et al. Hydroxychloroquine Use Is Associated With Decreased Incident Cardiovascular Events in Rheumatoid Arthritis Patients. *Journal of the American Heart Association*. 2016;5(1).
265. Bilgen S, Kalyouncu U, Kiloc L. Subclinical atherosclerosis found both in psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2013;72(A):970.
266. Souverein PC, Berard A, Van Staa TP, Cooper C, Egberts AC, Leufkens HG, et al. Use of oral glucocorticoids and risk of cardiovascular and cerebrovascular disease in a population based case-control study. *Heart*. 2004;90(8):859-65.
267. Verhoeven F, Prati C, Maguin-Gate K, Wendling D, Demougeot C. Glucocorticoids and endothelial function in



inflammatory diseases: focus on rheumatoid arthritis. *Arthritis research & therapy*. 2016;18(1):258.

268. Ribichini F, Joner M, Ferrero V, Finn AV, Crimins J, Nakazawa G, et al. Effects of oral prednisone after stenting in a rabbit model of established atherosclerosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(2):176-85.

269. Foster W, Carruthers D, Lip GY, Blann AD. Inflammation and microvascular and macrovascular endothelial dysfunction in rheumatoid arthritis: effect of treatment. *The Journal of rheumatology*. 2010;37(4):711-6.

270. Veselinovic MV, Zivkovic VI, Toncev S, Tasic N, Bogdanovic V, Djuric DM, et al. Carotid artery intima-media thickness and brachial artery flow-mediated vasodilatation in patients with rheumatoid arthritis. *VASA Zeitschrift fur Gefasskrankheiten*. 2012;41(5):343-51.

271. Turner E, Dishy V, Chung CP, Harris P, Pierces R, Asanuma Y, et al. Endothelial function in systemic lupus erythematosus: relationship to disease activity, cardiovascular risk factors, corticosteroid therapy, and coronary calcification. *Vascular health and risk management*. 2005;1(4):357-60.

272. Protogerou AD, Sfikakis PP, Stamatelopoulos KS, Papamichael C, Aznaouridis K, Karatzis E, et al. Interrelated modulation of endothelial function in Behcet's disease by clinical activity and corticosteroid treatment. *Arthritis research & therapy*. 2007;9(5):R90.

273. Brevetti G, Silvestro A, Di Giacomo S, Bucur R, Di Donato A, Schiano V, et al. Endothelial dysfunction in peripheral arterial disease is related to increase in plasma markers of inflammation and severity of peripheral circulatory impairment but not to classic risk

factors and atherosclerotic burden. *Journal of vascular surgery*. 2003;38(2):374-9.

274. Tan KC, Chow WS, Tam SC, Ai VH, Lam CH, Lam KS. Atorvastatin lowers C-reactive protein and improves endothelium-dependent vasodilation in type 2 diabetes mellitus. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2002;87(2):563-8.

275. Fichtlscherer S, Zeiher AM. Endothelial dysfunction in acute coronary syndromes: association with elevated C-reactive protein levels. *Annals of medicine*. 2000;32(8):515-8.

276. Vita JA, Keaney JF, Jr., Larson MG, Keyes MJ, Massaro JM, Lipinska I, et al. Brachial artery vasodilator function and systemic inflammation in the Framingham Offspring Study. *Circulation*. 2004;110(23):3604-9.

277. Weiner SD, Ahmed HN, Jin Z, Cushman M, Herrington DM, Nelson JC, et al. Systemic inflammation and brachial artery endothelial function in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Heart*. 2014;100(11):862-6.

278. Felix-Redondo FJ, Fernandez-Berges D, Grau M, Baena-Diez JM, Mostaza JM, Vila J. Prevalence and clinical characteristics of peripheral arterial disease in the study population Hermex. *Revista espanola de cardiologia (English ed)*. 2012;65(8):726-33.

279. Ramos R, Quesada M, Solanas P, Subirana I, Sala J, Vila J, et al. Prevalence of symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease and the value of the ankle-brachial index to stratify cardiovascular risk. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*. 2009;38(3):305-11.

280. Criqui MH, Fronek A, Barrett-Connor E, Klauber MR, Gabriel S, Goodman D. The prevalence of peripheral arterial disease in a defined population. *Circulation*. 1985;71(3):510-5.

281. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Journal of vascular surgery*. 2007;45 Suppl S:S5-67.

