

UNIVERSIDAD DE GRANADA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA
AVANCES EN MEDICINA Y DERMATOLOGÍA



**“ESTUDIO DE LA ARTERIOSCLEROSIS SUBCLÍNICA MEDIANTE ECOGRAFÍA CAROTÍDEA
EN PACIENTES CON ARTRITIS PSORIÁSICA SIN FACTORES DE RIESGO
CARDIOVASCULAR”**

**Tesis doctoral presentada por José Luis Rosales Alexander, Licenciado en
Medicina, por lo que opta al grado de Doctor en Medicina.**

Directores de la Tesis Doctoral:

Dr. Juan Salvatierra Ossorio

Dr. Jesús Cantero Hinojosa

Dr. Enrique Raya Álvarez

Editor: Editorial de la Universidad de Granada
Autor: José Luis Rosales Alexander
D.L.: GR 1368-2013
ISBN: 978-84-9028-546-6

El doctorando **José Luis Rosales Alexander** y los directores de la tesis: **Juan Salvatierra Ossorio, Jesús Cantero Hinojosa y Enrique Raya Álvarez** garantizamos, al firmar esta tesis doctoral, que el trabajo ha sido realizado por el doctorando bajo la dirección de los directores de la tesis y hasta donde nuestro conocimiento alcanza, en la realización del trabajo, se han respetado los derechos de otros autores a ser citados, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

Granada, 25 de Septiembre de 2012.

Directores de la Tesis

Doctorando

Fdo.:

Fdo.:

**D. JUAN SALVATIERRA OSSORIO, DOCTOR EN MEDICINA Y
CIRUGÍA POR LA UNIVERSIDAD DE GRANADA**

CERTIFICA:

Que D. José Luis Rosales Alexander ha realizado con mi dirección la tesis doctoral **“Estudio de la arteriosclerosis subclínica mediante ecografía carotídea en pacientes con artritis psoriásica sin factores de riesgo cardiovascular”** y que dicho trabajo reúne las condiciones necesarias para su presentación y defensa.

Lo que certifico en Granada, a veinticinco de Septiembre de dos mil doce.

**D. JESUS CANTERO HINOJOSA, DOCTOR EN MEDICINA Y
CIRUGÍA POR LA UNIVERSIDAD DE GRANADA**

CERTIFICA:

Que D. José Luis Rosales Alexander ha realizado bajo mi dirección la tesis doctoral **“Estudio de la arteriosclerosis subclínica mediante ecografía carotídea en pacientes con artritis psoriásica sin factores de riesgo cardiovascular”** y que tras haberla revisado pormenorizadamente la considero adecuada para su presentación y aprobación por el tribunal correspondiente.

Para que conste y surta los efectos oportunos se expide en Granada, a veinticinco de Septiembre de dos mil doce.

**D. ENRIQUE RAYA ALVAREZ, DOCTOR EN MEDICINA Y CIRUGÍA
POR LA UNIVERSIDAD DE GRANADA**

CERTIFICA:

Que la tesis doctoral que presenta D. José Luis Rosales Alexander para optar al grado de Doctor, titulada **“Estudio de la arteriosclerosis subclínica mediante ecografía carotídea en pacientes con artritis psoriásica sin factores de riesgo cardiovascular”** ha sido realizada bajo mi dirección y una vez revisada la misma, la encuentro conforme para ser juzgada por el tribunal designado al efecto.

Lo que certifico en Granada, a veinticinco de Septiembre de dos mil doce.

Del presente trabajo de investigación se han derivado hasta la fecha, las siguientes publicaciones:

- Magro C, Rosales JL, Salvatierra J, Cantero J, Gonzalez J, Raya E. **European SCORE may underestimate the cardiovascular risk in psoriatic arthritis: comparison of two indexes and related variables.** Arthritis & Rheumatism 2011, Vol. 63, number 10 (Supplement): S518.
- Magro C, Rosales JL, Orgaz J, Salvatierra J, Arias J, Cantero J, Raya E. **Comparison of subclinical carotid atherosclerosis in patients with psoriatic arthritis, psoriasis alone and controls.** Ann Rheum Dis 2012; 71 suppl 3: iii572.
- Magro C; Rosales JL; Orgaz J; Salvatierra J; Arias S; Cantero J; Ruiz JC; Raya E. **Use of brachial-ankle index for assessing cardiovascular risk in patients with psoriatic arthritis, psoriasis alone and controls: a pilot study.** Dermatol Ther (2012) 2:10; S26-27. DOI 10.1007/s13555-012-0010-x.

**A mis padres, a mi esposa y a mi
maestro**

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar quiero agradecer a mis queridos padres, por darme las fuerzas para seguir adelante y todos sus sabios consejos.

Dar las gracias a mi amada esposa, por creer en mí, comprender y aceptar tantas horas fuera de casa y darme siempre todo su amor.

Agradecer a Juan, Jesús y Enrique que además de ser mis directores de tesis, son mis amigos. No tengo forma de agradecerles su desinteresada ayuda y horas de trabajo que hicieron de la tesis un buen momento entre amigos, muchas gracias.

Por último agradecer a César por todo su apoyo, no hubiera encontrado mejor compañero que me hiciera sentir en equipo. Y a María Teresa, María Fé y María Dolores por toda su ayuda.

INDICE

I. Introducción	1
I.1. Artritis psoriásica	
I.1.1. Definición.....	2
I.1.2. Epidemiología.....	2
I.1.3. Etiopatogenia.....	3
I.1.4. Anatomía Patológica.....	4
I.1.5. Manifestaciones clínicas.....	5
I.1.6. Patrones clínicos.....	7
I.1.7. Criterios de Clasificación.....	7
I.1.8. Exploraciones complementarias.....	11
I.1.9. Curso y pronóstico.....	12
I.1.10. Tratamiento.....	13
I.2. Prevalencia de enfermedades cardiovasculares en artritis psoriásica.....	17
I.3. Valoración de la actividad Inflamatoria en artritis psoriásica	
I.3.1. Índices clínicos de actividad de la enfermedad.....	22
I.3.2. Índices compuestos de actividad de enfermedad.....	26
I.3.3. Clasificación del grado de actividad inflamatoria.....	28
I.3.3. 1. Clasificación de actividad inflamatoria basada en Índices.....	29
I.3.3. 2. Criterios de remisión clínica.....	30
I.3.4. Parámetros analíticos de actividad de la enfermedad.....	32
I.4. Inflamación y aterosclerosis	
I.4.1. Inmunidad celular y aterosclerosis.....	35
I.4.2. Inmunidad humoral y aterosclerosis.....	37
I.4.3. Lipoproteínas de alta densidad.....	39

I.4.3.1. Estructura de las lipoproteínas de alt densidad.....	39
I.4.3.2. Función de las lipoproteínas de alta densidad.....	39
I.4.3.2.1. Rol de las lipoproteínas de alta densidad en el transporte de colesterol.....	40
I.4.3.2.2. Oxidación lipídica y aterosclerosis.....	40
I.4.3.2.3. Propiedades antioxidante/ pro oxidantes de las lipoproteínas de alta densidad.....	42
I.4.3.2.4 Efectos del lipoproteínas de alta densidad sobre el reclutamiento de monocitos.....	42
I.4.3.2.5. Relación entre propiedades anti inflamatorias/pro inflamatorias sobre el transporte de colesterol.....	43
I.5. Valoración del riesgo cardiovascular.....	44
I.5.1. Objetivos de la prevención cardiovascular.....	45
I.5.2. Estimación del riesgo cardiovascular.....	45
I.5.3. Métodos de imagen para detectar individuos asintomáticos con riesgo cardiovascular elevado.....	53
I.5.3.1. Uso de la ecografía carotídea para la valorar enfermedad vascular subclínica.....	54
I.5.3.2. Relación entre grosor de la íntima media carotídea y enfermedad vascular subclínica.....	58
I.5.3.3. Técnicas de valoración ecográfica carotídea.....	59
I.6. Influencia de la terapia biológica sobre el riesgo cardiovascular en pacientes con enfermedades reumáticas.....	63

II. Objetivos

II.1. Objetivos Primarios.....	68
II.2. Objetivos secundarios.....	68

III. Pacientes y Métodos.....	69
III.1. Diseño del estudio.....	70
III.2. Población de estudio.....	70
III.2.1. Criterios de inclusión.....	70
III.2.2. Criterios de exclusión.....	70
III.3. Reclutamiento.....	70
III.4. Recolección de datos.....	70
III.5. Tamaño de la muestra.....	72
III.6. Análisis de datos.....	72
IV. Resultados	
IV.1. Datos antropométricos, parámetros clínicos, inflamatorios y perfil lipídico.....	74
IV.2. Grosor de la íntima media carotídea.....	78
IV.3. Asociación entre el grosor de la íntima media carotídea y los parámetros Inflamatorios.....	79
IV.3.1. Asociación entre el grosor de la íntima media carotídea y los niveles de proteínas C reactiva anual.....	80
IV.3.2. Asociación entre el grosor de la íntima media carotídea y el factor de necrosis tumoral alfa.....	81
IV.3.3. Asociación entre el grosor de la íntima media carotídea y la proteína amiloide sérica A	82
IV.4. Asociación entre el Grosor de íntima media carotídea y parámetros de perfil lipídico.....	83
IV.5. Asociación entre el Grosor de la íntima media carotídea y SCORE	
IV.5.1. Asociación entre el Grosor de la íntima media carotídea SCORE en la población global de estudio.....	87
IV.5.2. Asociación entre el Grosor de la íntima media carotídea y SCORE en pacientes con artritis psoriásica.....	88
IV.5.3. Asociación entre el Grosor de la íntima media carotídea y SCORE en controles.....	89

IV.6. Presencia de placas carotídeas en la población global de estudio.....	90
IV.7. Asociación entre presencia de placas y parámetros inflamatorios	
IV.7.1. Asociación entre presencia de placas y parámetros inflamatorios en la población global.....	92
IV.7.2. Asociación entre presencia de placas y factor de necrosis tumoral alfa en la población global.....	94
IV.7.3. Asociación entre presencia de placas y parámetros nflamatorios en pacientes con artritis psoriásica.....	94
IV.7.4. Asociación entre presencia de placas y factor de necrosis tumoral alfa en pacientes con artritis psoriásica.....	96
IV.8. Asociación entre presencia de placas y perfil lipídico	
IV.8.1. Asociación entre presencia de placas y perfil lipídico en la población global.....	96
IV.8.2 Asociación entre presencia de placas y perfil lipídico en pacientes con artritis psoriásica.....	97
IV.9. Asociación entre presencia de placas y SCORE	
IV.9.1. Asociación entre presencia de placas y SCORE en la población global.....	98
IV.9.2. Asociación entre presencia de placas y SCORE en pacientes con artritis psoriásica.....	100
IV.10. Estratificación del riesgo cardiovascular en base al SCORE.....	101
IV.11. Asociación entre SCORE y perfil lipídico	
IV.11.1. Asociación entre SCORE y perfil lipídico en la población global.....	102
IV.11.2. Asociación entre SCORE y perfil lipídico en pacientes con artritis psoriásica.....	103
IV.12. Asociación entre SCORE y parámetros inflamatorios	
IV.12.1. Asociación entre SCORE y parámetros inflamatorios en población global.....	104
IV.12.2. Asociación entre SCORE y factor de necrosis tumoral alfa en población global.....	105

IV.12.3. Asociación entre SCORE y parámetros inflamatorios en pacientes con artritis psoriásica.....	106
IV.12.4. Asociación entre SCORE y factor de necrosis tumoral alfa en pacientes con artritis psoriásica.....	106
IV.13. Asociación entre arteriosclerosis subclínica, parámetros inflamatorios y perfil lipídico en pacientes con artritis psoriásica.....	107
IV.14. Efecto de la terapia biológica sobre la arteriosclerosis subclínica.....	108
IV.15. Efecto de la terapia biológica sobre los parámetros inflamatorios.....	110
IV.16. Efecto de la terapia biológica sobre el perfil lipídico.....	112

V. Discusión

V.1. La muestra.....	115
V.2. Datos demográficos, antropométricos, clínicos y analíticos.....	115
V.3. Arteriosclerosis subclínica.....	117
V.4. Grosor de la íntima media carotídea.....	118
V.5. Asociación entre el grosor de la íntima media carotídea con los parámetros inflamatorios.....	119
V.6. Asociación entre el grosor de la íntima media carotídea y el perfil lipídico.....	120
V.7. Asociación entre el grosor de la íntima media carotídea y estratificación del riesgo cardiovascular en base al SCORE.....	120
V.8. Valoración de placas carotídeas.....	121
V.9. Asociación entre presencia de placas y parámetros inflamatorios.....	122
V.10. Asociación entre presencia de placas y perfil lipídico.....	122
V.11. Asociación entre presencia de placas y SCORE	123
V.12. Estratificación del riesgo cardiovascular en base al SCORE.....	123
V.13. Asociación entre SCORE y perfil lipídico.....	124
V.14. Asociación entre SCORE y parámetros inflamatorios.....	124
V.15. Asociación entre arteriosclerosis subclínica, parámetros inflamatorios y perfil lipídico.....	124

V.16. Efecto de la terapia biológica sobre la arteriosclerosis subclínica.....	124
V.17. Efecto de la terapia biológica sobre los parámetros inflamatorios.....	126
V.18. Efecto de la terapia biológica sobre el perfil lipídico.....	127
VI. Conclusiones.....	130
VII. Bibliografía	132

INTRODUCCIÓN

I. INTRODUCCIÓN

I. 1. ARTRITIS PSORIÁSICA

I.1.1. Definición

La artritis Psoriásica (APs) es una artropatía inflamatoria que se manifiesta en pacientes con psoriasis¹. La identificación de la APs como una entidad propia, diferente de otras formas de artritis como la artritis reumatoide (AR), está hoy en día bien establecida¹. En la década de los setenta, Wright y Moll describieron cinco subgrupos clínicos de APs e incluyeron esta entidad dentro de las llamadas espondiloartropatías, en base a diversas similitudes genéticas y manifestaciones clínicas con otras entidades de este grupo². No obstante, la correcta filiación nosológica y la adecuada clasificación de sus diversos tipos continúa siendo un tema sujeto a discusión¹.

I.1.2. Epidemiología

El primer estudio de prevalencia e incidencia de la APs fue publicado en 1996³. Los resultados de una reciente revisión sistemática sugiere una gran variación de incidencia y prevalencia de la APs en diferentes países⁴. Basado en estudios retrospectivos y transversales, la prevalencia de APs está entre 20 y 420 por 100 000 habitantes en Europa y USA respectivamente. La incidencia de APs fue similar entre 5 estudios europeos y 1 estudio americano que varía entre 3 y 23,1 por 100 000 habitantes⁴.

Basado en encuestas a la población china, la prevalencia de APs parece similar a la del resto del mundo, variando desde 10 a 100 por 100 000 habitantes⁵. Interesantemente, entre los japoneses, hay una incidencia entre 64 a 180 veces menor, con una prevalencia entre 0,1 y 1 por 100 000 habitantes comparado con la incidencia media y prevalencia de los otros estudios. Un estudio multiétnico reportó que la APs fue significativamente más común entre los indios que la distribución étnica de la población de Singapur⁵.

Con respecto a la prevalencia de la psoriasis en la población general, ésta es del 2-3%. Entre los paciente con psoriasis, entre un 6-42% de Europa, USA y África del Sur desarrollaron APs⁶. La APs no presenta predilección por sexos y puede comenzar a cualquier edad, aunque su pico máximo de incidencia es en la cuarta década de la vida¹.

I.1.3. Etiopatogenia

Al igual que en la mayoría de las enfermedades reumatológicas, en la etiopatogenia de la APs intervienen diversos factores, entre los que destacan por su importancia los factores genéticos que predisponen al desarrollo de la enfermedad y modulan la respuesta inmune junto con los ambientales posiblemente con un papel desencadenante del proceso inflamatorio¹.

Factores genéticos: La existencia de factores genéticos en la psoriasis y la APs es incuestionable. Estudios poblacionales recientes demuestran que el riesgo relativo de psoriasis en familiares de pacientes con psoriasis sería entre 4 y 10 veces mayor que en la población general¹. Diversos estudios evidencian que más del 40% de pacientes con APs tiene un familiar de primer grado con psoriasis o APS. Además, se ha observado una frecuencia aumentada de psoriasis y APs en gemelos mono y dicigotos. La agregación familiar sería más evidente en aquellos con APs cuya psoriasis se ha iniciado más tempranamente. La herencia de la psoriasis y la APs es poligénica. Se ha descrito asociación de diversos alelos HLA, especialmente de clase I (B13, B17, B27, B38, B39, CW6), aunque también con alelos de clase II (DR7 y DR4) tanto con la enfermedad cutánea como con la articular⁷. De todos estos determinantes genéticos, el HLA Cw0602 es el principal alelo de predisposición a la psoriasis cutánea^{1,7}. Debido a la mayor heterogeneidad clínica de la artritis (formas axiales, mixtas, oligoarticulares), la asociación de estos antígenos con la APs es más compleja. No obstante, el antígeno HLA-B27 define aquellos pacientes destinados a desarrollar artritis, especialmente con afectación axial (sacroileítis radiológica y/o espondilitis)¹. Otros genes dentro del sistema HLA como el MICA-A9, próximo al locus HLA-B, parece conferir una mayor susceptibilidad para la APs, de forma independiente al HLA-Cw*0602. Un estudio de ligamento para buscar un locus de susceptibilidad en la APs, utilizando 1000 marcadores microsatélites de todo el genoma, ha logrado identificar un locus en el cromosoma 16q: uno de estos genes candidatos podría corresponder al gen CAR15 (NOD2), del cual se conoce también su asociación con la enfermedad de Crohn¹.

Factores ambientales: Diferentes observaciones clínicas avalan la importancia que tienen los factores infecciosos en la patogenia de la enfermedad, como la clásica aparición de

brotos de psoriasis guttata después de infecciones estreptocócicas o el inicio explosivo de una psoriasis cutánea o una APs especialmente grave en pacientes con infección por el virus de inmunodeficiencia humana¹. Además, en algunas poblaciones africanas se ha encontrado una mayor prevalencia de infección por el VIH en pacientes con APs que en la población general. Los microtraumatismos podrían jugar un papel relevante en el desarrollo de la sinovitis psoriásica; al igual que en la piel, podría ocurrir un verdadero fenómeno de koebner en las articulaciones de pacientes con psoriasis. Algunos estudios¹ han documentado hasta en el 10% de los pacientes que desarrollan APs, un traumatismo meses previos en el área articular de inicio de la APs¹.

I.1.4. Anatomía Patológica

La APs se caracteriza por la presencia de sinovitis crónica y entesitis¹. La sinovitis psoriásica, aunque parecida a otras formas de artritis crónica, tiene unas características peculiares, que la diferencian de la AR y la asemejarían a las otras espondiloartropatías⁹. También se ha planteado la hipótesis que esta sinovitis no sea primaria sino la extensión local de un proceso inflamatorio de vecindad en la entesis (sinovitis secundaria)¹.

En la sinovitis psoriásica el proceso de proliferación vascular o neoangiogénesis tiene un papel relevante desde su inicio; el estudio macroscópico de dicha sinovial pone de manifiesto la presencia de grandes vasos de morfología recta que se observan en la AR; estudios inmunohistoquímicos indican además la elevada expresión de moléculas implicadas en la neoangiogénesis como el endotelial growth factor (VEGF) o las angiopoyetinas⁸.

En el infiltrado inflamatorio de la sinovitis psoriásica se observa un predominio de linfocitos T CD4 con un patrón de producción de citocinas TH1 (interferón gamma e IL-2) similar al observado en las placas psoriásicas y en la AR. Los linfocitos CD8 predominarían sin embargo en el líquido sinovial y en el infiltrado de las entesis^{1,8}. Así mismo, se ha observado una marcada expresión de las citocinas, factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α) e IL-1B tanto en las lesiones cutáneas como en la sinovial¹. Es también característica de la sinovitis psoriásica una mayor infiltración de polimorfonucleares, macrófagos CD163+ y mastocitos que en la sinovitis reumatoide. Sin embargo también se ha observado la presencia de folículos linfoides maduros en la sinovitis psoriásica, al igual que en la AR, lo

que sugeriría que el linfocito B podría jugar también un papel fisiopatológico en la APs, a pesar de que es una enfermedad donde no se han detectado autoanticuerpos^{1,8}.

I.1.5. Manifestaciones Clínicas

Dermatológicas.- La psoriasis es una enfermedad inflamatoria que se caracteriza por la presencia de placas cutáneas eritemato-descamativas¹. Cualquier variedad de psoriasis puede acompañar a la artritis. La onicopatía psoriásica es mejor marcador de la artritis, que la extensión o tipo de la enfermedad cutánea, y en ocasiones puede ser la única manifestación psoriásica¹. La onicopatía es más frecuente en los paciente con artritis (80-90%) que en los enfermos con psoriasis no complicada (40-45%)⁸. La psoriasis antecede a la artritis en 70% de los casos, generalmente unos 10 años antes de promedio¹. La artritis precede en cambio a la psoriasis en el 15% de los casos¹.

Artritis periférica.- La mayoría de los pacientes presentan sinovitis periférica que puede ser de una o pocas articulaciones, mono u oligoartritis o bien una poliartritis de grandes y pequeñas articulaciones¹. La asimetría es característica peculiar de la APs. Aunque cualquier articulación puede verse involucrada en el proceso inflamatorio, el rango más distintivo y característico de la enfermedad es la artritis de las articulaciones interfalángicas distales (IFDs)¹. Casi siempre la afectación de esta articulación conlleva a la presencia de onicopatía en el mismo dedo, sugiriéndose la presencia de aspectos etiopatogénicos comunes de ambos procesos¹. Otro rasgo característico de la afectación articular periférica es la presencia de un patrón de afectación radial, es decir, la participación de diversas articulaciones de un mismo dedo (por ejemplo: metacarpofalángicas e interfalángicas) con frecuente preservación de otro dedos de manos y pies¹. Suele ser característico un mayor nivel de eritema sobre la articulación afecta y un menor dolor a la palpación que en la AR. Menos del 5% de los pacientes presentan una artritis grave y destructiva con osteólisis-artritis mutilante- que afecta principalmente a las pequeñas articulaciones de las manos y de los pies. En la actualidad, al igual que la artritis de las IFD, no se le considera como modelo independiente¹.

Dactilitis.- La dactilitis o “dedo en salchicha” ocasionada por la tenosinovitis de los flexores, y la frecuente presencia de artritis interfalángica es otro rasgo característico de

la APs¹. Y un marcador clínico de la espondiloartropatías. La dactilitis puede ser la manifestación inicial y, a veces, única de la enfermedad. La presencia en un mismo paciente de oligoartritis y dactilitis es altamente sugestivo de artritis psoriásica. Aunque muy característica de la APs, la dactilitis no es patognomónica de esta afectación, puede observarse en otras espondiloartropatías sobre todo en el síndrome de Reiter y otras entidades (infecciones, sarcoidosis, gota, etc)¹.

Espondilitis.- Las manifestaciones axiales son el rasgo predominante en muchos pacientes con APs¹. El antígeno HLA B27 es el marcador de este grupo de enfermos⁹. Aunque la sacroileítis subclínica es muy frecuente, sólo un 5-10% de casos evolucionarán a una espondilitis anquilosante (EA) definida¹. Posiblemente existen dos tipos de APs, una indistinguible de la EA primaria y otra caracterizada por una edad de inicio más tardía, afectación predominante a región cervical y aspecto radiológico característico (asimetría de las lesiones y sindesmofitos no marginales)¹. En la mayoría de los pacientes la espondilitis se asocia con sinovitis periférica, aunque en ocasiones puede constituir la única manifestación de la enfermedad¹.

Entesitis.- La APs es considerada una espondiloartropatía y como tal, una de sus características es la localización del proceso inflamatorio en la entesis¹. La expresión clínica de las mismas se puede manifestar en localizaciones tan dispares como la pared torácica anterior, el raquis¹. La entesitis calcánea es la más frecuente y puede preceder en varios años al resto de las manifestaciones clínicas. La onico-paquidermo-periostitis psoriásica del primer dedo del pie es también muy característica: se caracteriza por onicopatía, tumefacción de tejidos blandos de falange distal y periostitis de la correspondiente falange pero sin artritis de la interfalángica¹.

Manifestaciones extra articulares.- La más habitual es la uveítis, en la mayoría de los casos relacionados con el HLA-B27. A diferencia AR, no se observan nódulos subcutáneos, comparten también con el resto de las espondiloartropatías las manifestaciones cardíacas, gastrointestinales, etc¹.

I.1.6. Patrones Clínicos

La clasificación en subgrupos de las formas clínicas es uno de los aspectos más debatidos de APs¹. La propuesta por Moll y Wright en el año 1973 en la que se reconocen 5 patrones clínicos²: 1) Oligoartritis asimétrica, 2) Poliartritis simétrica, 3) Espondilitis, 4) Artritis mutilante y 5) Artritis de IFD. Hoy en día, sin embargo, se discute tanto la existencia de estos patrones clínicos como la frecuencia de los mismos. La diferente definición de los patrones así como los cambios que se producen en función de la duración de la enfermedad, con tendencia a un patrón poliarticular en los pacientes con mayor duración de la artritis, explican las diferencias entre los diversos estudios¹. Probablemente, la diferenciación de estos patrones tiene mayor sentido, incluso con significación pronóstica, en el momento de inicio de enfermedad y son de poca ayuda cuando la enfermedad está ya evolucionada. Se ha sugerido que el modelo de afección de las articulaciones de las IFD no es un patrón independiente, sino una forma más de inicio de la enfermedad que posteriormente evolucionaba en un tiempo variable a cualquiera de los otros subgrupos. Ocurriría lo mismo con la artritis mutilante que se considera hoy en una característica singular de la enfermedad pero no un grupo independiente. En función de ello actualmente existe la tendencia de clasificar a los pacientes con artritis psoriásica en 3 formas clínicas: Oligoarticular, poliarticular y espondilítica^{1,8}.

I.1.7. Criterios de Clasificación

Desde la propuesta original de Moll et al.² en 1973, a lo largo de los años diversos autores han propuesto nuevos criterios para la clasificación de la APs¹⁰; sin embargo, ninguno de ellos ha conseguido alcanzar un consenso general para su aplicación (**tabla 1**). A continuación describiremos brevemente los diversos criterios:

– *Criterios propuestos por Moll et al (1973)*²: La APs se define como la presencia de una artritis inflamatoria (artritis periférica y/o sacroilitis o espondilitis) asociada a psoriasis y el factor reumatoide «generalmente» es negativo.

– *Criterios propuestos por Gladman et al (1987)*¹⁰: En este caso se mantienen los criterios de Moll et al pero además hay unos criterios de exclusión, como la ausencia de nódulos

reumatoides, osteoartrosis de grado IV, artritis reactiva, artritis enteropáticas, gota y lupus eritematoso sistémico.

– *Criterios propuestos por Bennet (1979)*¹⁰: Para poder clasificar a un paciente con APs hay unos criterios obligatorios, como la presencia de psoriasis clínica más inflamación articular, además estos criterios se complementan con datos clínicos y radiológicos característicos de la APs, dos de los criterios complementarios exigen un análisis del líquido sinovial y una muestra sinovial. A pesar de estos últimos 2 criterios, es posible clasificar a un paciente con APs.

– *Criterios propuestos por Vasey et al (1984)*¹⁰: La presencia de psoriasis es un criterio obligatorio que se complementa con manifestaciones articulares que pueden ser periféricas o centrales.

– *Criterios propuestos por el grupo de estudio europeo para las espondiloartropatías (1991)*¹⁰: Estos criterios fueron propuestos originalmente para realizar una clasificación de las espondiloartritis como grupo; sin embargo, en su definición están implícitos unos criterios de clasificación para la APs, en este caso se requiere que haya enfermedad inflamatoria espinal o sinovitis asimétrica (predominante en las extremidades inferiores) acompañadas de psoriasis o historia familiar de psoriasis. Éstos son los primeros criterios en los que se admite una clasificación de la APs sin que haya psoriasis cutánea.

– *Criterios propuestos por McGonagle et al (1999)*¹⁰: En estos criterios se exige que haya psoriasis o una historia familiar positiva más un criterio basado en las peculiaridades de la APs; sin embargo, uno de los criterios exige que haya entesitis demostrada mediante resonancia magnética. Aunque el autor posteriormente propone como válida la utilización de radiografías simples para la evaluación de la entesitis, la aplicación práctica de los criterios es dificultosa.

– *Criterios propuestos por Fournié et al (1999)*¹⁰: Estos criterios son los únicos basados en datos clínicos evaluados de forma retrospectiva y no en conceptos teóricos. Estos criterios permiten la clasificación de la APs basada en una puntuación; sin embargo, la metodología estadística utilizada (modelos de regresión logística y análisis discriminante) origina problemas metodológicos. Así para diagnosticar una APs se necesitan 11 puntos; sin embargo, si se presenta una historia familiar de psoriasis (3 puntos), el factor reumatoide es negativo (4 puntos) y el HLA-B17 es positivo (6 puntos), se alcanza la puntuación necesaria; sin embargo, el paciente no tiene psoriasis ni artritis.

A pesar de que hay 7 criterios distintos para la clasificación de la APs, ninguno de ellos ha conseguido el consenso suficiente para ser aceptado de forma universal; además, todos los criterios, excepto los de Fournié, están basados en conceptos teóricos y no en datos derivados de la práctica clínica. Debido a estos problemas, el grupo GRAPPA decidió realizar un estudio bien diseñado para desarrollar unos nuevos criterios de clasificación de la APs¹⁰⁻¹³.

Tabla 1: Características principales de los criterios de clasificación en Artritis Psoriásica excluidos los de CASPAR.

	Moll et al ³	Gladman et al ⁶	Bennet ⁹	Vasey et al ¹⁰	GEEE ¹¹	McGonagle et al ¹²	Fournié et al ¹³
Evidencia de psoriasis	+	+	+	+	+	+	+
Artritis periférica	+	+	+	+	+	+	+
Afectación de IFD	-	-	+	+	-	+	+
FR negativo	+	-	+	+	-	+	+
Sacroilitis clínica	+	+	-	-	+	+	+
Espondilitis clínica	+	+	-	+	+	+	+
Dactilitis	-	-	+	-	-	+	+
Características radiográficas	-	-	+	-	-	+	+
HLA	-	-	-	-	-	-	+
Historia familiar de psoriasis	-	-	-	-	+	-	+
Otras características	-	Excluir otras artritis	Ausencia de nódulos, asimetría	-	Artritis asimétrica EEII	+	-

IFD: interfalángicas distales; FR: factor reumatoide; GEEE: grupo de estudio europeo para las espondiloartritis. Modificado de Taylor¹.

Criterios CASPAR

Los criterios CASPAR (Classification of Psoriatic Arthritis) fueron desarrollados por un grupo internacional de investigadores con experiencia acreditada en el estudio de la APs¹⁰. El objetivo del estudio fue evaluar la utilidad de los diversos criterios existentes para la clasificación de la APs y desarrollar unos nuevos criterios de clasificación (**tabla 2**).

Para realizar el estudio se recogieron datos de forma prospectiva y consecutiva en pacientes con APs y en controles¹⁰. Los controles eran pacientes con artritis reumatoide

(70%), espondilitis anquilosante (13%), artritis indiferenciada (7%), enfermedades del tejido conectivo (3%) y otras enfermedades (5%). La contribución independiente de las características analizadas para la clasificación de la APs se evaluó mediante modelos de regresión logística. Dado que en la APs no hay una técnica de referencia característica de la enfermedad, se utilizaron dos métodos para su validación: el diagnóstico clínico y la técnica de análisis de clases latente¹⁰. Mediante una combinación de ambos métodos pudo confirmarse la falta de discrepancia entre ambos métodos, lo que validaba la utilidad del diagnóstico clínico para la APs. Se realizó un análisis de la sensibilidad y la especificidad de los diversos criterios existentes en la APs en el grupo de pacientes estudiados y finalmente con una combinación de métodos de regresión logística y árboles de clasificación y regresión se identificaron los criterios necesarios para obtener unas adecuadas sensibilidad y especificidad y construir unos nuevos criterios de clasificación para la APs¹⁰. Tras los análisis de las diversas variables seleccionadas para la clasificación de la APs, las que permanecieron asociadas de una manera independiente a los casos fueron las siguientes: presentar psoriasis, historia de psoriasis, historia familiar de psoriasis, presentar dactilitis o historia de dactilitis, un test negativo para el factor reumatoide y neoformación ósea yuxtaarticular observada en radiografías, mediante un modelo de árbol de regresión se incorporó la distrofia psoriásica ungueal¹⁰.

Cuando se analizó el comportamiento de los diversos criterios en términos de sensibilidad y especificidad, no se pudo testar los criterios de Fournié debido a la ausencia de análisis de HLA en la mayoría de los pacientes. Se tomó como referencia los criterios de Vasey et al. (en estudios previos se había observado que eran los criterios que mejor se comportaban en términos de análisis)¹⁰. Los criterios de McGonagle tuvieron una sensibilidad similar a los de Vasey et al. mientras que los peores fueron los de Bennet y los del GEEE¹⁰. En términos de especificidad los criterios similares a los de Vasey et al. fueron los de Gladman y los de Moll et al, mientras que los peores fueron los del GEEE y los de McGonagle et al. Los criterios CASPAR se definieron como que haya 3 o más características (**tabla 2**) en un paciente con artritis inflamatoria. La sensibilidad de estos criterios fue de 0,914 y la especificidad fue de 0,987, mientras que los de Vasey et al fueron de 0,972 y 0,960, respectivamente¹⁰.

Tabla 2: Criterios CASPAR para la clasificación de Artritis Psoriásica

<p>Para cumplir los criterios CASPAR el paciente tiene que tener enfermedad inflamatoria articular (periférica, espinal o entesítica) con 3 o más puntos en cualquiera de las 5 categorías siguientes:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Presencia actual de psoriasis, historia personal o familiar de psoriasis Presencia actual de psoriasis se define como la psoriasis en la piel o en el cuero cabelludo evaluado por un reumatólogo o dermatólogo* La historia personal de psoriasis es la historia de psoriasis que puede obtenerse del paciente, el médico de cabecera, el dermatólogo, el reumatólogo y otro personal sanitario cualificado La historia familiar de psoriasis es la historia de psoriasis en un familiar de primer o segundo grado de acuerdo con lo referido por el paciente2. Distrofia psoriásica ungueal, incluidos onicólisis, <i>pitting</i> e hiperqueratosis observados en la exploración actual3. Test negativo para el factor reumatoide determinado por cualquier método excepto por látex. Es preferible mediante ELISA o nefelometría y los valores serán los del laboratorio local de referencia4. Historia actual de dactilitis, definida como hinchazón de todo el dedo o una historia de dactilitis recogida por un reumatólogo5. Evidencia radiográfica de neoformación ósea yuxtaarticular cerca de los márgenes de la articulación. Se trata de una osificación mal definida (excluidos osteofitos) observada en radiografías simples de las manos o los pies <hr/> <p>*Psoriasis actual tiene una puntuación de 2; el resto de las características puntúan 1.</p>

I.1.8. Exploraciones complementarias

No existe ninguna prueba de laboratorio que ayude al diagnóstico¹. Puede observarse un incremento de los reactantes de fase aguda como la VSG o PCR durante los períodos de brote¹. Estos marcadores, sin embargo, pueden ser normales en las formas axiales o en las formas oligoarticulares que afectan a pequeñas articulaciones. El factor reumatoide (FR) es característicamente negativo. Los anticuerpos frente a proteínas citrulinadas, los marcadores serológicos más específicos de la AR, se observan sólo en un 5% aproximadamente de pacientes. El líquido sinovial es de tipo inflamatorio y sin ninguna característica diferencial^{1,8}.

Las imágenes radiológicas de la APs, aunque no son patognomónicas, si tienen rasgo distintivo peculiar¹. La ausencia de osteoporosis periarticular, las erosiones asociadas a

cambios proliferativos, la anquilosis y la asimetría son los rasgos más característicos. En algunos pacientes con formas graves la destrucción de los extremos óseos de una articulación- habitualmente de las manos, pies o ambos- es muy llamativa y origina imágenes típicas como la deformidad en lápiz y copa. La periostitis y la reabsorción de los penachos de las falanges distales son otros rasgos definidos de la enfermedad¹. Todas las zonas de la columna pueden verse afectadas en una artritis psoriásica pero la localización más común 20-40% son las articulaciones sacroilíacas¹. La afectación suele ser bilateral, pero con tendencia a la asimetría o incluso unilateral. La otra característica radiológica son los sindesmofitos; estos suelen ser de distribución asimétrica, de aspecto más exuberante que en la espondilitis primaria y de localización para marginal¹. La epifisitis u osteítis de los cuerpos vertebrales, la imagen en caña de bambú, la discitis y la fusión de articulaciones inter apofisiarias son manifestaciones radiológicas menos frecuentes en la espondilitis psoriásica que en la idiopática^{1,8}.

I.1.9. Curso y pronóstico

La APs tiene curso crónico; en estas últimas décadas diferentes estudios han demostrado que es una enfermedad grave con repercusiones sobre la discapacidad y calidad de vida similares a las observadas en la AR¹. Más del 20% con APs acaba desarrollando una artropatía deformante y destructiva con marcada discapacidad y más de las dos terceras partes de los pacientes tienen una artritis erosiva¹. El patrón de inicio poliarticular es un factor predictivo de artropatía deformante y erosiva en el curso evolutivo de la enfermedad¹. En un estudio canadiense, un 17% de pacientes lograron la remisión de la enfermedad, aunque fue temporal en muchos de ellos; los hombres con un patrón de afectación oligoarticular tendrían mayor probabilidad de lograr dicha remisión. Algunos trabajos apuntan la posibilidad que algunos alelos HLA sean marcadores pronósticos de la enfermedad. Los antígenos HLA-B27, B39 y DQW3 estarían asociados con la progresión de la APs, mientras que el HLA DR7 tendría un carácter protector. La mortalidad también esta elevada en la APs en comparación que la población general¹.

I.1.10. Tratamiento

El tratamiento utilizado en la APs dependerá, además del tipo de manifestación predominante (periférica, axial, mixta), de la gravedad de la enfermedad, entendiendo que la gravedad incluye la actividad de la APs, extensión e impacto sobre el individuo¹⁴⁻¹⁵.

Formas periféricas: El tratamiento de la artritis periférica se basa en el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), glucocorticoides (GC) y FAME, de forma aislada o asociados. Puede utilizarse un AINEs para el control de los signos y síntomas de la enfermedad si la manifestación articular, entesitis o dactilitis es leve; si la manifestación articular es moderada o severa (≥ 3 articulaciones dolorosas (NAD) o inflamadas (NAT) o casos de entesitis/dactilitis refractarios) se utiliza un FAME o una combinación de ellos: sulfasalacina (SSZ), leflunomida (LEF), metotrexato (MTX) y ciclosporina A. Los GC orales pueden utilizarse a dosis bajas asociados a los FAME para el control de la clínica de la APs. En casos de monoartritis, oligoartritis o poliartritis con articulaciones especialmente sintomáticas o entesitis o dactilitis pueden ser útiles las infiltraciones locales de GC¹⁴⁻¹⁵.

Formas axiales: No existe actualmente un consenso que permita definir la manifestación axial en los pacientes con APs, sin embargo existen ya trabajos que permiten realizar las siguientes consideraciones: la manifestación axial debe considerarse en un paciente que presente dolor vertebral inflamatorio y al menos sacroiliitis radiológica grado II unilateral. En el tratamiento de estas manifestaciones se utilizan los AINE. Los FAME no han demostrado eficacia¹⁴⁻¹⁵.

Formas musculoesqueléticas mixtas (periférico más axial): Se basan en lo comentado anteriormente. Dactilitis y entesitis Pueden presentarse aisladas o en el contexto de una enfermedad más «extendida». En el tratamiento de la dactilitis/entesitis aislada se puede utilizar para su tratamiento AINE y/o infiltraciones locales con GC. En el caso de dactilitis/entesitis refractarias o una enfermedad más general, pueden utilizarse para su tratamiento FAME. En todo caso, la decisión clínica del FAME a utilizar vendría condicionada por el contexto general de la afección articular¹⁴⁻¹⁵.

Afectación cutánea y ungueal: Está fuera del ámbito de estas recomendaciones la valoración de la manifestación cutánea en los pacientes con APs; sin embargo, cabe reseñar que el grado de extensión de la psoriasis cutánea, valorada conjuntamente con el dermatólogo, deberá tenerse en cuenta en el contexto general del paciente con APs a la hora de escoger un FAME para realizar su tratamiento¹⁴⁻¹⁵.

Terapia biológica (TB) disponible

La ampliación del arsenal terapéutico de la APs con la TB ha supuesto un cambio radical en el paradigma de tratamiento de esta entidad. Actualmente, 4 de estas terapias tienen indicación aprobada por las agencias reguladoras para el tratamiento de los síntomas y signos de la APs activa refractaria a la terapia convencional. Estos agentes son: Etanercept (ETN), Infliximab (IFX), Adalimumab (ADA) y Golimumab. Otros fármacos con potencial utilidad, pero sin indicación aprobada actualmente, son: Ustekinumab y Certolizumab¹⁴⁻¹⁵.

La TB se ha mostrado efectiva para el tratamiento de la APs en relación con las manifestaciones articulares y cutáneas incluso en pacientes con enfermedad grave o muy grave, tanto a corto plazo como al año y 2 años de tratamiento, e incluso a los 5 años. Sin embargo, actualmente no hay suficiente evidencia disponible sobre el uso de muchos fármacos en general (incluyendo los anti-FNT- α) para el tratamiento de la afectación axial en los pacientes con APs. Por ello extrapolamos la evidencia de la EA a la APs¹⁴⁻¹⁵.

Por otro lado también mejoran la función, calidad de vida y parámetros de laboratorio como la VSG y la PCR. En estudios con radiografías simples se ha comprobado que disminuyen la progresión de la enfermedad en las articulaciones periféricas. En los pacientes con APs el efecto de la TB sobre otro tipo de manifestaciones como la amiloidosis, osteoporosis o el riesgo cardiovascular está por determinar¹⁴⁻¹⁵. No hay datos que avalen la superioridad de un antagonista del FNT- α sobre otro, por lo que la elección concreta dependerá del criterio médico y las circunstancias particulares de cada paciente. Finalmente, dadas sus diferentes estructuras, antigenicidad y mecanismos de acción, la falta de respuesta a uno de los antagonistas no implica necesariamente la ineficacia de otro, ya se ha visto que un paciente puede responder al cambiar de TB¹⁴⁻¹⁵.

Características de la terapia biológica disponible: **(Tabla 3)**

Etanercept. ETN es una proteína de fusión con el receptor soluble p75 del FNT- α unido a la Fc de una IgG. El ETN, en estudios realizados en pacientes con psoriasis cutánea, presenta una eficacia dosis dependiente, siendo las dosis de 25 mg 2 veces a la semana (vía subcutánea). ETN se ha mostrado más eficaz que el placebo en el tratamiento de la APs activa y refractaria a terapias convencionales (clínica articular y cutánea), que se ha objetivado en parámetros como los recuentos articulares, ACR20, Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC), Psoriasis Area and Severity Index (PASI), PASI50. De la misma manera mejora la función (HAQ), calidad de vida (SF-36), VSG y PCR y disminuye el uso de AINE y la progresión radiológica. ETN se ha mostrado eficaz para el tratamiento de manifestaciones como la entesitis y la dactilitis en la APs. Se ha observado que con ETN se produce una rápida caída de los niveles de precursores de osteoclastos y una mejoría general del edema medular óseo (objetivado con RM), lo que da cuenta de su (posible) efecto antirresortivo en la APs. También se ha descrito el posible efecto beneficioso de las infiltraciones intraarticulares de ETN¹⁴⁻¹⁵.

Infliximab. IFX es un anticuerpo monoclonal de origen quimérico contra el FNT- α aprobado para el tratamiento de la APs. La dosis recomendada es de 5 mg/kg cada 6-8 semanas por vía intravenosa. Algunos estudios han mostrado que con dosis menores, manteniendo los mismos intervalos se consigue una eficacia similar; sin embargo, esos datos proceden de estudios realizados en la EA, por lo que actualmente se hace imposible extrapolar estos resultados a la APs. Se ha puesto de manifiesto que IFX, siguiendo el régimen habitual, es eficaz tanto para la afectación articular como para la cutánea en pacientes activos y refractarios a al menos un FAME, eficacia que se ha medido en forma de recuentos articulares, respuesta ACR20/50/70, DAS28, PsARC o PASI. De igual manera, IFX se ha mostrado eficaz para el tratamiento de manifestaciones como la entesitis y la dactilitis en la APs, pero también en las manifestaciones intestinales y uveítis (disminución del número de brotes). Por otro lado, mejora calidad de vida (SF-36), la función física (HAQ), la VSG y la PCR, y también reduce la progresión radiológica. Al interrumpir el tratamiento con IFX su efecto beneficioso se ha visto que puede mantenerse entre 2 y 6 meses¹⁴⁻¹⁵.

Adalimumab. ADA es el primer anticuerpo monoclonal totalmente humanizado con alta afinidad por el FNT- α humano. La dosis recomendada es de 40 mg una vez cada 2 semanas por vía subcutánea. Al igual que los otros agentes anti-FNT- α , ADA ha demostrado ser eficaz en pacientes con APs activa y refractaria a terapias habituales, tanto desde el punto de vista articular como cutáneo: en la respuesta ACR20/50/70, PsARC, PASI, PASI/50/75/90/100, dolor, fatiga. ADA igualmente se ha mostrado eficaz para el tratamiento de manifestaciones como la entesitis y la dactilitis en la APs, función (HAQ) y calidad de vida (SF-36, DLQI) o parámetros de laboratorio. También en las manifestaciones intestinales y uveítis (disminución del número de brotes). En estudios con radiología simple se ha visto que disminuye progresión de la enfermedad. Por otro lado, en un estudio abierto con 6 meses de seguimiento, en la RM de articulaciones periféricas se observó una mejoría significativa en el edema medular óseo sin que empeorara la evaluación de las erosiones. Sin embargo, los parámetros que evaluaban la sinovitis no habían mejorado¹⁴⁻¹⁵.

Golimumab. Es un nuevo anticuerpo monoclonal completamente humano dirigido frente al FNT- α . Su dosis recomendada es de 50 mg subcutáneos cada 4 semanas. Golimumab ha demostrado una eficacia superior al placebo en un reciente ensayo fase III en pacientes con APs activa. En dicho ensayo se probó la eficacia a las 14 semanas en las respuestas ACR20 y PASI75. También se confirmaron mejorías significativas en el HAQ, SF-36, Nail Psoriasis Severity Index y en las puntuaciones de entesitis. Este efecto se mantuvo hasta la semana 24 del estudio. Resta por saber si este nuevo agente anti FNT- α tiene la capacidad de ralentizar o detener la progresión del daño estructural que han demostrado sus predecesores¹⁴⁻¹⁵.

Tabla 3: Agentes biológicos en el tratamiento de la Artritis Psoriásica

Agentes biológicos en el tratamiento de artritis psoriásica según ficha técnica (actualizado a diciembre de 2010)*.				
Principio activo	Posología y administración	Indicaciones	Contraindicaciones	Eventos adversos ^b
Adalimumab	- Dosis: 40 mg - Vía: subcutánea - Frecuencia: cada 2 semanas	- APs activa y progresiva con respuesta insuficiente a FAME	- Alergia al principio activo o excipientes - TBC activa, infecciones graves - IC moderada/grave (NYHA clases III/IV)	- Muy frecuentes: reacción en el lugar de inyección (dolor, enrojecimiento) - Frecuentes: cefalea, infección respiratoria o urinaria, herpes, diarrea - Poco frecuentes: LES, arritmia, TBC, sepsis, citopenia - Raros: ICC, esclerosis múltiple, linfoma, tumor sólido maligno
Etanercept	- Dosis: 25 o 50 mg - Vía: subcutánea - Frecuencia: 25 mg/2 veces semana (intervalo de 72-96 h); 50 mg una vez a la semana	- APs activa y progresiva con respuesta insuficiente a FAME	- Alergia al principio activo o excipientes - Sepsis o riesgo de sepsis - Infecciones activas	- Muy frecuentes: reacción en el lugar de inyección, infección respiratoria, urinaria, cutánea - Frecuentes: alergia, autoanticuerpos - Poco frecuentes: infecciones graves, trombopenia, psoriasis
Golimumab	- Dosis: 50 mg - Vía: subcutánea - Frecuencia: 1/mes, el mismo día de cada mes	- Solo o en combinación con MTX, en APs activa y progresiva y respuesta inadecuada a FAME	- Alergia al principio activo o excipientes - TBC activa u otras infecciones graves como sepsis e infecciones oportunistas - IC moderada/grave (NYHA clases III/IV)	- Raros: pancitopenia, TBC, LES - Muy frecuentes: infección tracto respiratorio superior - Frecuentes: celulitis, herpes, bronquitis, sinusitis, HTA, infecciones fúngicas superficiales, anemia, anticuerpos, reacción alérgica, depresión, insomnio, cefalea - Poco frecuentes: TBC, sepsis, neoplasias, ↑ glucosa, lípidos, ICC, trombosis, arritmia, trastornos oculares - Raros: reactivación hepatitis B, linfoma, pancitopenia
Infliximab	- Dosis (según peso): 5 mg/kg - Vía: perfusión iv durante 2 h - Frecuencia: tras primera dosis, otra a las 2 y 6 semanas. Después 1 cada 6-8 semanas	- APs activa y progresiva con respuesta insuficiente a FAME - Se administrará en combinación con MTX, o monoterapia si el MTX está contraindicado/intolerancia	- Alergia al principio activo, excipientes u otras proteínas murinas - TBC activa, infecciones graves - IC moderada/grave (NYHA clases III/IV)	- Muy frecuentes: reacción infusional - Frecuentes: cefalea, infección respiratoria, herpes, diarrea - Poco frecuentes: LES, TBC, sepsis, citopenia - Raros: ICC, esclerosis múltiple, linfoma

APs: artritis psoriásica; EsA: espondiloartritis; FAME: fármacos modificadores de la enfermedad; HTA: hipertensión arterial; IC: insuficiencia cardíaca; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; LES: lupus eritematoso sistémico; MTX: metotrexato; NYHA: *New York Heart Association*; TBC: tuberculosis; TNF: factor de necrosis tumoral;

* Los datos de la presente tabla están obtenidos de la ficha técnica de la Agencia Española del Medicamento y la *European Medicines Agency*.

^b Eventos adversos: muy frecuentes (al menos 1 de cada 10 pacientes); frecuentes (al menos 1 de cada 100 pacientes); poco frecuentes (al menos 1 de cada 1.000 y menos de 1 de cada 100); raros (al menos 1 de cada 10.000 y menos de 1 de cada 1.000 pacientes).

I.2. PREVALENCIA DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN ARTRITIS PSORIÁSICA

La APs es una artritis inflamatoria asociada a la psoriasis¹⁶ cuyo reconocimiento como una patología distinta de la AR¹⁶⁻¹⁷ ha llevado a consideración aspectos específicos relativos a la morbi-mortalidad asociada a patología cardiovascular¹⁸⁻¹⁹. A tal respecto, en un estudio de mortalidad en una serie de pacientes con APs atendidos en un centro de referencia en Toronto, se encontró que estos pacientes tenían una mayor tasa de mortalidad comparada con la población general; siendo las enfermedades del sistema circulatorio la causa principal de muerte en estos pacientes, con un incremento en la tasa de mortalidad de 1,3 debido a enfermedades cardiovasculares¹⁸⁻¹⁹. Así mismo,

encontraron que el riesgo de mortalidad estaba asociado a la severidad de la enfermedad al momento de su presentación en el centro especializado¹⁸⁻¹⁹. Por otro lado, investigadores de la Clínica Mayo no encontraron un aumento de la tasa de mortalidad en pacientes no seleccionados con APs²⁰.

Analizando una amplia base de datos, Han et al²⁰ encontraron que la prevalencia de la enfermedad cardiovascular manifiesta y la presencia de factores clásicos de riesgo cardiovascular incluyendo a la diabetes mellitus, dislipemia e hipertensión arterial estaban aumentados en pacientes con APs en comparación con controles sanos.

Existen estudios en los que se demuestra que pacientes con APs tienen mayor prevalencia de aterosclerosis subclínica valorada mediante la medición del grosor de la íntima media carotídea (GIMC) en comparación con controles que a continuación comentaremos²¹.

Kimhi et al.²¹ compararon 44 pacientes con APs con 100 individuos sanos, en los cuales midieron el GIMC usando la ecografía carotídea modo B, recogieron datos sobre factores clásicos de riesgo cardiovascular, características basales de los pacientes, actividad clínica y analítica de la enfermedad incluyendo: patrón clínico de afectación, grado de severidad, duración de la rigidez matutina, número de articulaciones tumefactas y dolorosas, grado de dolor y fatiga, el Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity (BASDAI), the Psoriasis Area and Severity Index (PASI), reactantes de fase aguda como velocidad de sedimentación globular (VSG) y la proteína C reactiva (PCR). Encontraron que el GIMC (media \pm desviación estándar SD) para pacientes con APs era significativamente mayor comparado con los controles ($0,76 \pm 0,11$ vs. $0,64 \pm 0,27$ respectivamente, $p < 0,00001$) para todo el grupo y después de ajustar por edad, sexo, índice de masa corporal, hipertensión y dislipemia. Encontraron que los pacientes con APs tenían niveles significativamente más altos de hipertensión, dislipemia, VSG, PCR y que los valores del GIMC correlacionaban significativamente con la edad, índice de masa corporal, duración de la afectación cutánea y articular/raquídea y la VSG. El GIMC no se correlacionó con la presencia de patrón oligoarticular ni poliarticular, así mismo el GIMC no se asoció con el

grado de severidad o el uso de diferentes terapias incluyendo el metotrexate ni agentes bloqueantes del factor de necrosis tumoral alfa ²¹.

Tam et al.²² valoraron la prevalencia de arteriosclerosis subclínica en pacientes con APs comparado con controles sanos e identificaron los marcadores clínicos y biológicos para la enfermedad arteriosclerótica en estos pacientes. Se consideró arteriosclerosis subclínica cuando el promedio del GIMC estaba por encima del percentil 95th de los individuos sanos. Se realizaron ecografías carótideas en 82 pacientes con APs y 82 controles apareados por edad sexo y raza, así mismo se recogió información sobre factores de riesgo cardiovascular, el score de Framingham, severidad de la enfermedad, tratamientos y marcadores inflamatorios. Finalmente, luego de ajustar por lo factores de riesgo cardiovascular, los pacientes con APs tenían mayor prevalencia de arteriosclerosis subclínica así como niveles significativamente elevados de glucosa, niveles de triglicéridos, índice aterogénico (colesterol total/colesterol de alta densidad), leucocitos y valoración global de la enfermedad por el paciente. El score Framingham fue similar en pacientes con APs con o sin arteriosclerosis subclínica, 26 (35%) de 74 pacientes tenían arteriosclerosis subclínica a pesar de tener bajo riesgo cardiovascular ²².

En otro estudio²³, se valoró la distribución de los factores de riesgo cardiovascular en pacientes con APs en comparación con controles sanos y se valoró el rol de la inflamación sobre los factores de riesgo cardiovascular. Para ello compararon los factores de riesgo cardiovascular entre 102 pacientes con APs y 82 controles ajustados por índice de masa corporal (IMC). Se encontró que el IMC de pacientes con APs era significativamente mayor que los controles. Luego de ajustar por el IMC, los pacientes con APs seguían teniendo una mayor prevalencia de diabetes mellitus (OR 9,27, IC 95% 2,09-41,09) e hipertensión (OR 3,37, IC 95% 1,68-6,72), pero una menor prevalencia de HDL-C (OR 0,16, IC 95% 0,07-0,41). Los pacientes con APs tienen un incremento significativo de presión sistólica y diastólica, resistencia a la insulina y marcadores de inflamación (PCR ultrasensible y leucocitos) comparado con controles. Así mismo, tienen mayores niveles séricos de HDL-C y Apo-A1, menores niveles séricos de colesterol total y de LDL-C así como bajo ratio colesterol total/HDL-C (IAT). Sin embargo, los niveles séricos de Apo-B ($p < 0,05$) y el ratio Apo-B/Apo-A1 ($p = 0,07$) fueron mayores en pacientes con APs ²³.

Gonzalez-Juanatey et al.²⁴ valoraron la prevalencia de alteraciones valvulares y de disfunción ventricular mediante ecocardiografía doppler en pacientes con APs sin factores de riesgo cardiovascular ni eventos cardiovasculares previos. Para ello estudiaron a 50 pacientes con APs mediante ecocardiografía doppler y los compararon con 50 controles sanos. Encontraron que la frecuencia de regurgitación aórtica y tricuspídea (10%) y mitral (16%) no era diferente que la observada en los controles (10% y 12%). Así mismo, la presión de la arteria pulmonar (PAP) fue normal en el grupo de pacientes con APs (23,4±3,9mmHg). La prevalencia de disfunción sistólica, en todos los casos debida a alteración de la relajación, fue similar en pacientes con APs (28%) y controles (24%), p=0,65. Por último, no se encontraron diferencias significativas ecocardiográficas en los pacientes con APs con patrón poliarticular comparado con los restantes²⁴.

En otro estudio²⁵ se valoró la prevalencia de la disfunción endotelial en 50 pacientes con APs sin factores de riesgo cardiovascular ni eventos cardiovasculares previos y se compararon con 50 controles sanos. La función endotelial se valoró mediante la vasodilatación dependiente del endotelio mediado por flujo (FMD%) y por la vasodilatación independiente de endotelio (GTN%), usando la ecografía braquial. Encontraron que FMD% estaba significativamente afectado en los pacientes con APs en comparación con los controles (media, mediana y rango) 6,3%, 6,1% y 0,3-13,4% vs. 8,2%, 8,2% y 0,0-21,2%; p=0,008. Así mismo, se evidenció correlación significativa entre los niveles de PCR y VSG (al momento del diagnóstico) y el FMD%; p<0,04. No se encontraron diferencias significativas en el FMD% y GTN% con relación a los patrones clínicos de la enfermedad. Los autores concluyeron que los pacientes con APs sin factores de riesgo cardiovascular ni eventos cardiovasculares previos tienen mayor prevalencia de disfunción endotelial en comparación con los controles sanos²⁵.

Un grupo de expertos²⁶ valoró la presencia de arteriosclerosis subclínica en pacientes con APs sin factores de riesgo cardiovascular o sus complicaciones y valoraron los factores demográficos/clínicos asociados a la enfermedad arteriosclerótica. Para ello midieron el GIMC usando ecografía de alta resolución modo B en 59 pacientes con APs y en 59 controles apareados. Se encontró que los pacientes con APs tenían mayor GIMC en

comparación con los controles. Luego de ajustar por edad, el GIMC se correlacionaba con la edad al momento del diagnóstico de APs (coeficiente de correlación, $r=-0,264$, $p=0,04$), con la duración de la enfermedad ($r=0,264$, $p=0,04$), colesterol total ($r=0,233$, $p=0,01$) y LDL colesterol ($r=0,243$, $p=0,01$). Concluyen que los pacientes con APs sin factores de riesgo cardiovascular ni eventos cardiovasculares previos tienen una alta prevalencia de enfermedad macrovascular reflejada en un aumento del GIMC en comparación con los controles sanos ²⁶.

Gonzalez-Gay et al.²⁷ valoraron la correlación entre el GIMC y los niveles séricos de ácido úrico en pacientes con APs sin factores de riesgo cardiovascular ni eventos cardiovasculares previos. Para ello realizaron ecografías carotídeas de 52 pacientes con APs y valoraron el GIMC así como la presencia de placas en la arteria carótida derecha. Encontraron que los pacientes con APs con hiperuricemia ($n=6$, 11,5%) tenían mayor GIMC ($0,89\pm 0,20\text{mm}$) que aquellos sin hiperuricemia ($n=46$, 89%) que presentaron unos valores de $0,67\pm 0,16\text{mm}$ con una $p=0,01$. Aquellos pacientes con un GIMC $< 0,60\text{mm}$ tenían niveles más bajos de ácido úrico ($4,7\pm 1,2\text{mg/dl}$) cuando se compararon con aquellos con un mayor GIMC que presentaron una uricemia de $5,3\pm 1,7\text{mg/dl}$. Por su parte los pacientes con un GIMC entre $0,76-0,90\text{mm}$ tuvieron cifras menores de uricemia ($6,4\pm 1,3\text{mg/dl}$) que aquellos pacientes con un GIMC $>0,90\text{mm}$; $p=0,02$. Se encontró una correlación significativa entre el GIMC y los niveles séricos de ácido úrico $r=0,337$; $p=0,01$. Altos niveles de ácido úrico se correlacionan con un riesgo aumentado de tener un GIMC $>0,90\text{mm}$ OR=2,66 (IC 95%: 1,08-6,53; $p=0,03$) o con la presencia de placas OR=1,85 (IC95%: 1,01-3,38; $p=0,05$) ²⁷.

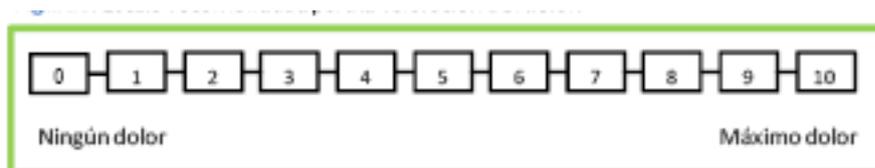
I.3. VALORACIÓN DE LA ACTIVIDAD INFLAMATORIA EN ARTRITIS PSORIÁSICA

I.3.1. Índices clínicos de actividad de enfermedad

Para evaluar clínicamente la actividad inflamatoria de la enfermedad, se recomienda medir: Valoración del dolor espinal (global y nocturno), valoración global de la enfermedad por el paciente (VGP), valoración global de la enfermedad por el médico (VGM), recuento de articulaciones tumefactas (NAD) y dolorosas (NAD) así como del número de entesis dolorosas (NED) y de dactilitis²⁸.

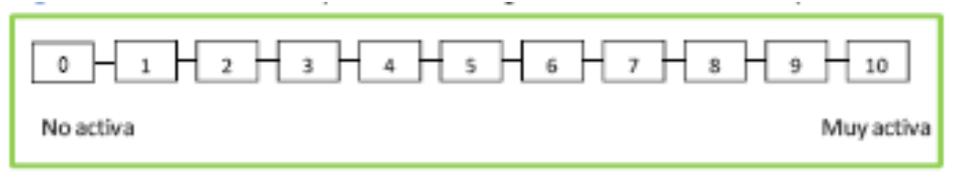
Se recomienda evaluar el dolor espinal (tanto global como nocturno por separado) mediante una escala horizontal de 10 cm dividida en 10 segmentos iguales de 1 cm, en la que las mediciones se acompañen de descriptores numéricos del 0 al 10, con indicadores en los extremos que marquen “Ningún dolor” (0) y “Máximo dolor”. El dolor espinal debe ser evaluado por el propio enfermo preferiblemente mediante una escala horizontal con descriptores numéricos del 1 al 10 (**figura 1**). Alternativamente se puede utilizar una escala analógica visual (EVA). En este sentido se ha demostrado que algunas modificaciones de la EVA clásica con línea continua, como la utilización de descriptores numéricos, pueden mejorar su reproducibilidad en personas con bajos niveles de estudios. Cuando se vaya a utilizar una EVA, es muy importante, sobre todo al principio, emplear cierto tiempo para su explicación y poner algún ejemplo concreto, para que quede claro qué es lo que realmente se pregunta con estas escalas. Posteriormente, con las EVA sucesivas, los pacientes habitualmente las cumplimentan con celeridad y seguridad²⁸.

Figura 1: Escala recomendada para valoración del dolor.



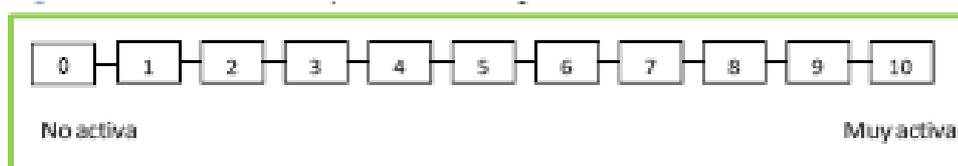
Se recomienda realizar una valoración global de la enfermedad del paciente mediante una escala horizontal de 10 cm dividida en 10 segmentos iguales de 1 cm, en la que las mediciones se acompañen de descriptores numéricos del 0 al 10, con indicadores en los extremos que marquen “No activa” (0) y “Muy activa” (10). Al igual que con el dolor espinal, la valoración global de la enfermedad del paciente (VGP) se recomienda evaluarla con una escala horizontal y descriptores numéricos (**figura 2**) que igualmente deberá ser bien explicada. Alternativamente se puede utilizar una EVA²⁸.

Figura 2: Escala recomendada para la valoración global de la enfermedad del paciente.



Se recomienda realizar una valoración global de la enfermedad del médico mediante una escala horizontal de 10 cm dividida en 10 segmentos iguales de 1 cm, en la que las mediciones se acompañen de descriptores numéricos del 0 al 10, con indicadores en los extremos que marquen “No activa” (0) y “Muy activa” (10). Resulta conveniente considerar la evaluación de la enfermedad tanto desde el punto de vista del paciente y como desde la perspectiva del médico, ya que ambas resultan importantes y complementarias. Para ello, como acabamos de señalar recomendamos realizar la valoración de la enfermedad por parte del médico (VGM) con una escala con descriptores numéricos tal y como se muestra en la **figura 3**²⁸.

Figura 3: Escala recomendada para la valoración global de la enfermedad por el médico.



Es muy aconsejable la utilización de homúnculos u otras figuras, ya que facilitan enormemente el trabajo a la hora de realizar el recuento del número de articulaciones tumefactas y entesitis. Se recomienda que el contaje sea sobre al menos 44 articulaciones (dependiendo de la EsA de base): esternoclaviculares (2), acromioclaviculares (2), hombros (2), codos (2), muñecas (2), rodillas (2), tobillos (2), MCF (10), IFP de las manos (10) y MTF (10), y en cuanto a las entesitis que se utilice un índice validado (**Figura 4 y 5**)²⁸.

Figura 4: Articulaciones a explorar en pacientes con APs.

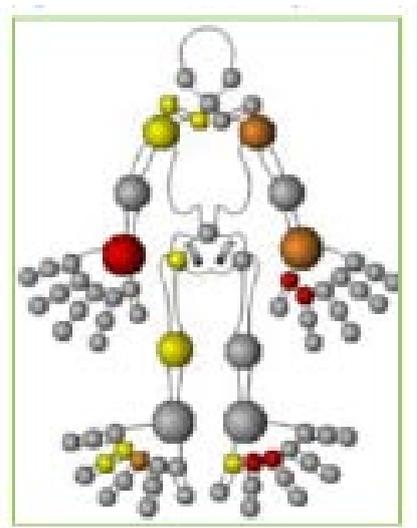
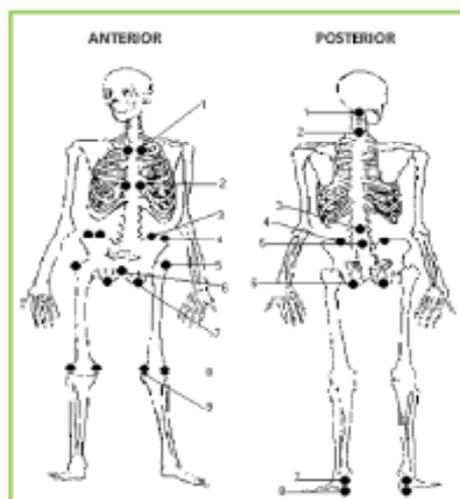


Figura 5: Entesis a valorar en pacientes con APs.



Se recomienda realizar una valoración global de la enfermedad del paciente mediante el cuestionario BASDAI. El cuestionario BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)[109] es un índice de actividad compuesto que utiliza escalas con descriptores numéricos de 0 a 10 (preferible aunque alternativamente se puede utilizar una EVA). Consta en 6 preguntas (cada una puntúa de 0 a 10) referidas a diferentes dominios relacionados con la actividad de la enfermedad. Estos dominios incluyen la fatiga (A), dolor en el esqueleto axial (B), dolor e inflamación en articulaciones periféricas (C), dolor al tacto o a la presión (D), la intensidad de la rigidez matutina (E), y la duración de la rigidez matutina. El BASDAI global puede estar entre 0 y 10. Valores altos en el BASDAI indican mayor actividad de la enfermedad. Por otro lado, el BASDAI ha demostrado ser un instrumento válido, sensible al cambio, y fácil de aplicar para medir la actividad de la enfermedad, y además ha sido traducido y validado en español, por lo que podemos utilizarlo en la práctica diaria **(Tabla 4)**²⁸.

Tabla 4: Cuestionario BASDAI versión española.

Versión Española del BASDAI
R. Ariza-Ariza, B. Hernández-Cruz y F. Navarro-Sarabia. *Rev Esp Reumatol*
2004;31(6):372-8

Las siguientes preguntas se refieren a cómo se ha sentido usted en la ÚLTIMA SEMANA. Por favor, conteste haciendo una marca vertical en las líneas que aparecen debajo de las preguntas. Tenga en cuenta que mientras más a la izquierda quiere decir que se ha encontrado MEJOR y mientras más a la derecha significa que se ha encontrado PEOR.

1. ¿Cuánta fatiga o cansancio ha tenido usted?

NINGUNA _____ MUCHÍSIMA

2. ¿Cuánto dolor ha tenido usted en cuello, espalda o caderas debido a la espondilitis anquilosante?

NINGUNO _____ MUCHÍSIMO

3. ¿Cuánto dolor o inflamación ha tenido usted en las otras articulaciones (sin contar cuello, espalda y caderas)?

NINGUNO _____ MUCHÍSIMO

4. ¿Cuánto malestar ha tenido usted en las partes de su cuerpo que le duelen al tocarlas o presionarlas?

NINGUNO _____ MUCHÍSIMO

5. ¿Cuánta rigidez matutina ha tenido usted al despertarse?

NINGUNA _____ MUCHÍSIMA

6. ¿Cuánto tiempo le dura la rigidez matutina desde que se levanta?

HORAS _____ HORAS

0 ¼ 1 1 ½ 2

I.3.2. Índices compuestos de actividad de la enfermedad

La utilización de índices compuestos que resumen la información de varios parámetros en un solo indicador es un procedimiento útil y válido en la evaluación de la actividad de la enfermedad. Esta guía recomienda la utilización del Disease Activity Score (DAS/DAS28) y/o el SDAI (Simplified Disease Activity Index)²⁸.

Se han publicado diferentes índices compuestos cuya validez fue revisada en el marco de la conferencia OMERACT (OMERACT, 1993). Algunos ejemplos son el Pooled Index, el

índice de Mallya and Mace, el índice de Stoke, el índice de Scott, o el DAS. Los índices difieren en el número de parámetros incluidos, así como en los métodos utilizados para su cálculo. Sus ventajas respecto a la evaluación convencional con parámetros aislados son evitar la duplicidad y aumentar la sensibilidad al cambio. Sus inconvenientes son cierta complejidad de cálculo, la dificultad de interpretación y algunos problemas relacionados con su construcción²⁸.

Merece una especial atención el DAS; este índice incluye los siguientes parámetros: índice de Ritchie (IR), número de articulaciones tumefactas sobre 44 articulaciones (NAT44), velocidad de sedimentación globular y evaluación global de la salud efectuada por el paciente (EGP) sobre una escala analógica visual (0 “muy bien” – 100 mm “muy mal”). La evaluación global de la salud se puede sustituir por una evaluación global de la enfermedad por el paciente en una escala idéntica²⁸.

Existe un DAS modificado basado en los recuentos de 28 articulaciones dolorosas (NAD28) y tumefactas (NAT28) que es mucho más útil en la práctica clínica y el que recomienda la EULAR. Los valores del DAS y DAS28 varían entre 0 y 10 y tiene especial interés por ser la base de los criterios de mejoría de la EULAR. Los valores del DAS y del DAS28 no se pueden comparar directamente, pero hay una fórmula para transformarlos²⁸.

$$\text{DAS28} = 0,56 (\text{NAD28}) + 0,28 (\text{NAT28}) + 0,70 (\ln \text{VSG}) + 0,014 (\text{EGP})$$

Existen modificaciones del DAS, utilizando la PCR en vez de la VSG, que se han desarrollado para su uso en EC en los que la PCR se determina en laboratorios centrales. Este índice se ha desarrollado como una aproximación matemática al DAS y no deriva de pacientes ni se ha validado, por lo que su uso e interpretación es controvertida y no se recomienda en la práctica clínica²⁸.

En fechas recientes, se ha propuesto otro índice similar, el SDAI (Simplified Disease Activity Index) que deriva de un índice desarrollado para la valoración de la actividad de la artritis reactiva. Este índice tiene la ventaja de que no necesita una fórmula matemática compleja para su determinación, sino que se calcula mediante una simple suma

aritmética del número de articulaciones dolorosas y tumefactas, con índices reducidos de 28 articulaciones, valoración de la actividad por el paciente y el médico (medidos de 0 a 10) y la concentración de PCR en mg/L. La inclusión de la PCR en vez de la VSG se basa en que la primera es una medida de inflamación más precisa que la segunda, se ha relacionado con el daño estructural de manera más consistente y esta menos influida por otras variables como la anemia o el factor reumatoide. Igual que con el DAS, existen modificaciones del SDAI, en particular una en el que no se incluye la PCR, el Clinical Disease Activity Index (CDAI) que se ha desarrollado para su uso en los casos en los que no se puede disponer de los reactantes de fase aguda de forma inmediata o se dan en valores semi cuantitativos²⁸.

$$\text{SDAI} = \text{NAD28} + \text{NAT28} + \text{EGP} + \text{EGM} + \text{PCR (mg/dl)}$$

Para mejorar su interpretación es preciso establecer unos límites para poder identificar a los pacientes con niveles de actividad diferentes. La categorización en clases según la actividad es importante para proponer, iniciar, o cambiar un tratamiento (en caso de actividad alta o moderada) o para definir objetivos terapéuticos (actividad baja o remisión). Recientemente se ha demostrado que el desenlace de la AR mejora si se mide la actividad regularmente y se ajusta el tratamiento para conseguir niveles de actividad baja o la remisión. Además, la aparición de nuevos fármacos y el uso de estrategias de tratamiento intensivo ha aumentado de manera considerable el potencial para conseguir niveles de actividad muy bajos o incluso la remisión²⁸.

I.3.3. Clasificación del grado de actividad inflamatoria

La actividad inflamatoria puede variar dependiendo del paciente, del momento evolutivo o de la respuesta al tratamiento. Clásicamente se pueden diferenciar 4 tipos de actividad inflamatoria: remisión, actividad baja, moderada o alta. Para clasificar en alguna de estas fases se han desarrollado diferentes criterios, entre ellos los de remisión clínica del ACR, y los criterios de remisión clínica y de actividad inflamatoria basados en índices²⁸.

I.3.3.1. Clasificación de la actividad inflamatoria basada en índices

Las categorías de actividad clásicamente definidas son: remisión, actividad baja, moderada y alta. Para definir los puntos de corte que separaban las categorías anteriores se empleó la cohorte original de la que derivó el DAS en la que se habían separado a los pacientes en actividad alta o baja según la decisión del reumatólogo de empezar o no el tratamiento. Para disminuir la superposición de las 2 distribuciones, se escogió como límite inferior de la actividad alta el percentil 25 y de la actividad baja el percentil 75, quedando como actividad moderada el intervalo que quedaba entre las otras 2. Los puntos de corte que separaban las 3 categorías eran $DAS < 2,4$ para la actividad baja y $DAS > 3,7$ para la actividad alta, quedando la actividad moderada entre ellos. Igual que para la remisión, basándose en los valores del DAS se extrapolaron los valores para el DAS28 que son de $DAS28 < 3,2$ para la actividad baja y $DAS28 > 5,1$ para la alta. Con el SDAI, los puntos de corte se definieron en la publicación original tomando como referencia los valores del DAS28 y fueron $SDAI < 11$ para la actividad baja y $SDAI > 40$ para la actividad alta. Recientemente se ha propuesto una nueva modificación de los valores del DAS28 y el SDAI, que se reflejan en la **Tabla 5**, basándose en la opinión y consenso de reumatólogos experimentados²⁸.

Tabla 5: Clasificación de la actividad inflamatoria basada en índices.

	Categoría	Definición original	Nueva definición propuesta
DAS	Remisión	<1,6	
	Actividad Baja	<2,4	
	Actividad Moderada	2,4<DAS<3,7	
	Actividad Alta	≥3,7	
DAS28	Remisión	<2,6	<2,4
	Actividad Baja	<3,2	<3,6
	Actividad Moderada	3,2 <DAS28<5,1	3,6<DAS28<5,5
	Actividad Alta	≥5,1	≥5,5
SDAI	Remisión	<5	<3,3
	Actividad Baja	<20	11
	Actividad Moderada	20<SDAI<40	11<SDAI<26
	Actividad Alta	≥40	≥26

I.3.3.2. Criterios de remisión clínica

Estos criterios son de mayor interés clínico puesto que utilizan las mismas herramientas que para medir la actividad de la AR (DAS y SDAI). Se han establecido diferentes puntos de corte para considerar remisión clínica. La tendencia actual es considerar remisión clínica a un paciente con DAS28<2,4 o SDAI<3,3. La utilidad de los criterios de remisión de la ACR en la clínica es muy escasa. Para definir remisión lo lógico es utilizar las mismas herramientas que las empleadas para medir la actividad de la enfermedad, en este caso el DAS y el SDAI. En 1996 se propuso el punto de corte para la remisión mediante el DAS como un DAS<1,6 usando como patrón de oro una modificación de los criterios de la

ACR. Unos años más tarde se extrapolo el valor para el DAS28 utilizando la formula que los relaciona, y por tanto este valor no deriva de pacientes reales. A pesar de que es el más utilizado en la práctica clínica y en muchos EC, este punto de corte (DAS28 <2,6) ha sido criticado desde el punto de vista teórico y la práctica clínica. Para el desarrollo del punto de corte del DAS se ha utilizado una modificación de los criterios ACR, que se aceptan como obsoletos; el punto de corte del DAS28 no deriva de pacientes reales sino que es una extrapolación matemática del DAS original. Puede suceder que según el DAS el paciente este en remisión pero presenta articulaciones dolorosas e inflamadas a la vez, siempre con la VSG y valoración del paciente no muy altas (esto ocurre a veces). Finalmente, se ha descrito progresión radiológica en pacientes en remisión persistente, lo que significa que este criterio no es capaz de detectar grados leves de actividad que pueden pasar clínicamente desapercibidos. Utilizando diferentes cohortes de pacientes y tomando siempre como patrón los criterios de remisión modificados de la ACR, se han descrito puntos de corte ligeramente superiores (DAS28 <2,81), similares (DAS28<2,6) o inferiores (DAS28<2,32). Según la opinión de 35 reumatólogos, el punto de corte del DAS28 para un paciente ideal se ha establecido en 2,4, lo que refleja el cambio de percepción y de actitud hacia la AR que se ha venido produciendo en estos últimos años y probablemente es el que debe utilizarse. Finalmente, desde un punto de vista conceptual se ha criticado el uso de índices reducidos que excluyen caderas, tobillos o pies, para valorar la remisión ya que pueden catalogar a pacientes en remisión a pesar de la afectación de estas articulaciones. Sin embargo, aunque teóricamente es cierto, este índice es más útil en la clínica y por tanto más utilizado, por lo que el error puede corregirse parcialmente como se ha propuesto, es decir, reduciendo el punto de corte de 2,6. Originalmente el punto de corte para el SDAI se estableció en <5, pero tras un ejercicio posterior de validación de otro grupo de reumatólogos sobre pacientes ficticios, y teniendo en cuenta que el daño estructural y el deterioro de la capacidad funcional progresan en presencia de actividades moderadas, se rebajaron los límites de la remisión del SDAI a 3,3²⁸.

La ACR considera remisión clínica cuando durante un periodo mínimo de 2 meses se cumplen al menos 5 de 6 criterios. Su utilidad clínica es baja pues utiliza 2 criterios no habituales en la evaluación de los pacientes. La ACR establece 6 criterios para evaluar la

remisión clínica de la AR (**Tabla 6**). La presencia de al menos 5 de estos criterios durante 2 meses o más es suficiente para identificar a un paciente en remisión completa, con una sensibilidad del 72-80% y una especificidad del 96-100%. Los valores predictivos de estos criterios pueden variar en diferentes poblaciones. Sus principales inconvenientes son la ausencia de especificaciones sobre cómo medirlos, su valor dicotómico (lo que puede cambiar la clasificación con pequeñas modificaciones en la actividad clínica de la enfermedad), y que dos de los criterios (cansancio y rigidez matutina) no forman parte de los parámetros recomendados para evaluar pacientes con AR²⁸.

Tabla 6. Criterios ACR de remisión clínica de la Artritis

1	Rigidez matutina ausente o no superior a 15 minutos
2	Ausencia de cansancio
3	Ausencia de dolor articular en la anamnesis
4	Ausencia de dolor articular a la presión
5	Ausencia de tumefacción sinovial y tenosinovial
6	Velocidad de sedimentación normal

I.3.4. Parámetros analíticos de actividad de la enfermedad:

Los reactantes de fase aguda (RFA) como la VSG y la PCR. Su medición es de gran ayuda en el seguimiento de los procesos inflamatorios en general, y articulares en particular. Sus niveles suelen estar asociados a la intensidad de la inflamación subyacente. En el organismo existen diversos reactantes de fase aguda pero, en la práctica, los más utilizados son la VSG y la PCR²⁸.

La VSG tiene la ventaja de ser barata y estar disponible en cualquier laboratorio, y el inconveniente de su escasa especificidad, pues sus valores se modifican por factores independientes de la inflamación articular. Los niveles de PCR son prácticamente inexistentes en ausencia de inflamación y su síntesis está estrechamente relacionada con

la actividad inflamatoria, con una vida media muy corta. Las técnicas para medir la PCR están disponibles actualmente en la mayoría de los laboratorios. Sin embargo, la VSG y PCR no fluctúan de manera proporcional a las manifestaciones clínicas de las APS²⁸.

I.4. INFLAMACIÓN Y ATEROSCLEROSIS

La patogénesis de la arteriosclerosis no ha sido bien definida. Muchos estudios han examinado la importancia de la inflamación como el primer paso en el inicio de la disfunción endotelial y la aterosclerosis. La asociación de tales marcadores inflamatorios como el fibrinógeno y la PCR con aterosclerosis y eventos cardiovasculares/cerebrovasculares refuerza el papel fundamental que la inflamación desempeña en el proceso aterosclerótico²⁹.

La respuesta inmune humoral y celular contra antígenos expresados en el endotelio y la mayor prevalencia de la aterosclerosis en enfermedades autoinmunes reumáticas, como la artritis reumatoide y lupus sistémico eritematoso sistémico (LES) sugieren fuertemente la participación de la autoinmunidad en el proceso de la aterosclerosis²⁹⁻³⁰. Es importante enfatizar que hasta en un 50% de individuos que han padecido un evento cardiovascular, no se ha podido detectar ningún factor de riesgo cardiovascular. De hecho, los mecanismos que llevan a la aterosclerosis no son bien conocidos. Estudios previos sobre la patogenia de las placas ateroscleróticas han identificado una estrecha relación con los niveles de colesterol total. Cada vez existe más evidencia que respalda la teoría de que la inflamación juega un rol importante en el inicio y progresión de la aterosclerosis así como en la transformación de una placa estable a una inestable. Además de la inflamación, recientes estudios también sugieren un rol celular en la aterosclerosis y autoanticuerpos contra los antígenos expresado en la placa aterosclerótica²⁹⁻³⁰.

En la población normal, la aterosclerosis ha sido relacionada con marcadores de inflamación sistémica tales como el fibrinógeno y la PCR³¹. De hecho, la aterosclerosis resulta de un proceso inflamatorio en la arteria, lo cual ha llevado a algunos autores a sugerir un cambio en su nomenclatura, de aterosclerosis a ateroscleritis³¹. Una larga serie

de estudios ha demostrado la presencia de macrófagos, monocitos y linfocitos t en la placa de ateroma, así como a la identificación de PCR, componentes de complemento y proteína amiloide sérica A (SAA) dentro de la misma²⁹.

La aterosclerosis inicia con el depósito subendotelial de Apo-B, como consecuencia de permeabilidad endotelial y niveles plasmáticos de lipoproteínas (carga y tamaño de estas últimas)²⁹. El rol exclusivo de las Apo-B en la aterosclerosis ha sido cuestionado desde que niveles bajos de LDL-C se han detectado en algunos pacientes con enfermedad coronaria y otras lipoproteínas como la Apo-A y lipoproteínas remanentes también han sido atrapadas dentro de la placa aterosclerótica además de la apolipoproteína B²⁹.

En algunas patologías caracterizadas por aterosclerosis tales como la diabetes y el síndrome metabólico hay un incremento de los niveles de lipoproteínas remanentes que explica su mayor riesgo para padecerla³³. Estos datos también refuerzan la importancia del tamaño de las lipoproteínas, ya que lipoproteínas extremadamente grandes no atraviesan la pared arterial. Aunque la permeabilidad a las lipoproteínas aún no es bien comprendida, un modelo animal demostró que una reducción en la presión arterial sistólica disminuye la permeabilidad para el LDL-C³². Más aún, que los depósitos subendoteliales de lipoproteínas está mediado por su interacción física con las moléculas de la matriz subendotelial, principalmente proteoglicanos. Además de estas, las lipasas de lipoproteínas, esfingomielinasa secretora y fosfolipasa A2 secretora también promueven los depósitos de lipoproteínas³⁴.

Un modelo animal con aterosclerosis inducida por una dieta rica en colesterol mostro que los monocitos eran las primeras células en adherirse al endotelio a través del aumento de expresión de moléculas de adhesión de las células endoteliales activadas, principalmente las moléculas de adhesión vascular (VCAM1)³². Así estas células migran hacia a través de las capas del subendotelio mediante diapedesis debido a gradientes químicos. Una vez localizadas en la capa intima arterial, se activan y expresan receptores basureros sobre su superficie, responsables de la fagocitosis de lipoproteínas de baja densidad oxidadas (OxLDL)³². Los macrófagos activados se cargan con estas lipoproteínas modificadas como gotitas de lípidos en su citoplasma y siendo llamadas entonces células

espumosas. Las células espumosas y los linfocitos T de la íntima producen e inducen la liberación de una variedad de mediadores inflamatorios tales como las citoquinas pro inflamatorias (IL-1, TNF α), factores de crecimiento, moléculas de adhesión y metaloproteínas de la matriz que amplifica el proceso inflamatorio. Estos mediadores también incrementan el reclutamiento de otras células inflamatorias hacia ese lugar, incrementando la migración y la proliferación de células endoteliales, estimulando la proliferación de células de músculo liso de los vasos sanguíneos y promueven la ruptura de colágeno de la superficie de la placa aterosclerótica³². A pesar de que el tamaño de la placa puede disminuir el flujo sanguíneo arterial hacia órganos vitales llevando a una obstrucción completa del lumen arterial debido a su grosor. El infarto agudo de miocardio (IMA) y el accidente cerebrovascular (ACV) son consecuencia de la ruptura de la placa. Interesantemente, el proceso inflamatorio que ocurre en la pared arterial y que contribuye a la formación de la placa aterosclerótica, muestra muchas similitudes con los aspectos patológicos encontrados en la membrana sinovial inflamada en pacientes con artritis reumatoide³²⁻³⁴.

I.4.1. Inmunidad Celular y Aterosclerosis

En cuanto a la inmunidad celular, los linfocitos T encontrados en la placa juegan un rol importante en la patogénesis de la lesión aterosclerótica. De hecho, en ratones con depleción de células CD4 tienen una notable reducción en la formación de estas lesiones. Más aún, los ratones con inmunodeficiencia celular desarrollan aterosclerosis luego de recibir células CD4 de animales inmunocompetentes²⁹. Una respuesta celular inmune específica contra las proteínas calientes (Hsp), OxLDL y betaglicoproteínas (beta2-gp1) se han encontrado en modelos animales con aterosclerosis. De forma interesante, las células T no reaccionan contra los componentes del LDL nativo sino sólo después de la modificación oxidativa de las LDL. La mayoría de células CD4 OxLDL reactivas tienen fenotipo T helper 1 (Th 1) y estas células Th 1 producen citoquinas pro inflamatorias que estimulan la aterosclerosis²⁹. Así, la gran expresión de células Th 1 y citoquinas pro inflamatorias (tales como interferón gamma, IL-1, IL-12, IL-15, IL-18 y TNF) encontrada en modelos animales de aterosclerosis y también en placas ateroscleróticas en humanos en contraste con escasas células tipo Th 2 productoras de IL-4, lo cual caracteriza la pérdida del balance entre las citoquinas Th1/Th2. Partiendo de que hay acumulación de

macrófagos y células t como se muestra en la histopatología, es razonable aceptar que la aterosclerosis esta en sí mediada por células Th1²⁹.

Estudios epidemiológicos han demostrado una íntima relación entre los niveles séricos de PCR, SAA, IL-6, moléculas de adhesión y el riesgo de padecer eventos cardiovasculares en la población sana. Recientemente, algunas enzimas pro aterogénicas han sido identificadas como factores de riesgo independiente para la aterosclerosis, entre ellas la fosfolipasa A2 asociada a la lipoproteína (Lp-PLA2), mieloperoxidas y proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A)²⁹.

La fosfolipasa A2 secretora es una proteína de fase aguda cuyos niveles están asociados a los niveles de PCR, el cual es también un factor de riesgo independiente para enfermedad coronaria. Los niveles de mieloperoxidasa están incrementados en pacientes con enfermedad cardiovascular documentada por angiografía y altos niveles de esta enzima se encuentran en la placa inestable próximas a la ruptura de la misma³³.

El PAPP-A también tiene un rol pro aterogénico y es actualmente conocida por ser un activador específico del factor de crecimiento semejante insulínico, conocido mediador aterosclerótico. Esta enzima es producida por las células del músculo liso de los vasos sanguíneos y es expresada en gran cantidad de células de la placa aterosclerótica, particularmente en la matriz extracelular de placas con erosiones, pero no está presente en placas estables. Los niveles séricos de PAPP-A son variables en pacientes sin IMA y parecen incrementar a las 30 horas después de iniciado el dolor torácico³⁴. La Osteoprotegerina (OPG), también conocida como factor inhibidor de los osteoclastos, es una citoquina antagonista, miembro de la familia de receptores del FNT. Recientemente ha demostrado que la OPG es producida no solo en el hueso sino también en muchos otros tejidos incluyendo el sistema cardiovascular, pulmones, riñones, tejidos inmunes y vasos sanguíneos de roedores. Interesantemente, la deficiencia de OPG en ratones desarrolla osteoporosis severa y calcificación vascular en la aorta y arterias renales³⁵.

En modelos animales de calcificación arterial inducida por warfarina o intoxicación por vitamina D, la administración subcutánea de OPG previno la aparición de lesiones vasculares. La OPG se expresa en las capas de músculo liso de los vasos sanguíneos e incrementa la supervivencia de estas células endoteliales mediante la interferencia en su apoptosis³⁶. En humanos remitidos a angiografía coronaria, los niveles de OPG fueron significativamente mayores en aquellos con enfermedad aterosclerótica avanzada. En el sistema vascular, el incremento de los niveles de OPG podría estar relacionado con lesiones endoteliales, hiperplasia intima, hipertrofia de células musculares o avanzadas calcificaciones de placa²⁹. Un estudio valoró las concentraciones de OPG en 490 mujeres mayores de 65 años, encontrando que niveles altos de OPG están asociados con mortalidad global y cardiovascular. Además de ello, los niveles plasmáticos de NT-proBNP predijeron eventos cardiovasculares o la muerte independientemente de otros test pronósticos disponibles e identificaron el riesgo individual de eventos aún en ausencia de disfunción sistólica o diastólica valorada por ecocardiografía³⁶.

I.4.2. Inmunidad humoral y aterosclerosis

Estudios recientes en modelos animales muestran el rol de la inmunidad humoral en la patogénesis de la aterosclerosis. Así la inmunización activa de ratones, deficientes para el receptor LDL-C, con cardiolipina o B2GPI indujo un incremento de aterosclerosis, de anticuerpos IgG e IgM contra oxLDL además de inmunocomplejos con oxLDL en las lesiones ateroscleróticas²⁹. Estudios clínicos mostraron que los anticuerpos anti OxLDL estaban asociados con la progresión y extensión de la aterosclerosis y deben ser considerados como un factor de riesgo para enfermedad coronaria. Las Hsp 60 y 65 son proteínas inmunogénicas involucradas en el proceso aterogénico. De hecho, las Hsp 60 pueden inducir la producción de citoquinas pro-inflamatorias (tales como el TNF α y metaloproteinasas de la matriz) por los macrófagos y aumentan la expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales, sugiriendo un posible mecanismo de inestabilidad de la placa³⁵. Las Hsp 60 son principalmente detectadas en lugares del vaso sanguíneo con lesiones ateroscleróticas. Estudios clínicos han mostrado una asociación entre los niveles del Hsp 60 soluble con otros factores de riesgo para aterosclerosis, especialmente con los niveles de LDL-C³⁶.

Los anticuerpos antifosfolípido están presentes en muchas enfermedad reumáticas autoinmunes, especialmente el lupus eritematoso sistémico (LES)²⁹. Estos anticuerpos pueden reaccionar con antígenos cardiolipina o proteínas unidas a las cardiolipinas tales como la B2GPI, también conocida como la apolipoproteína H. Estos anticuerpos están particularmente asociados con trombosis arterial y venosa que caracteriza al síndrome antifosfolípido (SAF), el cual es actualmente considerado la coagulopatía adquirida más frecuente²⁹. Recientemente se ha demostrado que la inmunización de ratones con B2GPI determinó la formación no sólo de anticuerpos contra B2GPI sino también contra la cardiolipina, la cual podría explicar el inicio de las manifestaciones del SAF. Además de trombosis, los anticuerpos antifosfolípidos también se han asociado a la aterosclerosis. En estudios de caso control se ha demostrado una asociación de anticuerpos anticardiolipina (aCL) con IMA y eventos cerebrovasculares²⁹. Los aCL fueron identificados como factor predictivo independiente de aumento del GIMC. Las B2GPI son glicoproteínas circulantes que son también el blanco de anticuerpos antifosfolípido. Así como las aCL, los anticuerpos anti B2GPI se relacionan con el SAF y con el proceso inmune aterosclerótico. Diversos estudios muestran gran expresión de las B2GPI sobre los linfocitos T CD4 en las lesiones ateroscleróticas²⁹. Los ratones deficientes para el receptor de LDL-C cuando son inmunizados con B2GPI desarrollan anticuerpos anti B2GPI y están más predispuestos a una aterosclerosis más severa. La transferencia de linfocitos t de estos ratones inmunizados con B2GPI a otros ratones también determina aterosclerosis la cual no ocurre cuando las células t están deplecionadas. Los anticuerpos anti B2GPI aumentan la expresión de moléculas (ICAM-1 y VCAM-1) por las células endoteliales e incrementan la producción de IL-6. La fluvastatina abole este efecto mediante el bloqueo de la expresión del NF-Kappa beta por las células endoteliales³⁵.

Las características inmunológicas de la aterosclerosis abre nuevas oportunidades de tratamiento de esta condición. La terapia inmune contra moléculas diana parece ser una alternativa terapéutica y se han experimentado con vacunas en modelos animales. La inmunización contra la LDL modificada parecer disminuir la progresión de la aterosclerosis, pero esto no se ha observado con vacunas contra la Hsp60/65. La inmunización activa con epítopes antigénicos de apolipoproteína B100 humana ha reducido las lesiones ateroscleróticas in ratones hiperlipémicos³².

I.4.3. Lipoproteínas de alta densidad

Está bien establecido que las concentraciones de HDL-C son un predictor inverso de futura enfermedad cardiovascular aterosclerótica³³. Una gran cantidad de evidencia experimental sugiere que el aumento de los niveles y/o función de las HDL y de sus apolipoproteínas puede tener efectos protectores vasculares que van desde la prevención hasta la estabilización y regresión, independientemente de los niveles de colesterol total o del colesterol no HDL³³.

I.4.3.1. Estructura de las HDL-C

Las partículas HDL constan de una capa exterior anfipática libre de colesterol, fosfolípidos y varias apolipoproteínas (apo A-I, AII, C, E, AIV, J y D) sobre su superficie, con un núcleo hidrofóbico rico en triglicéridos y éster de colesterol³⁴. La apolipoproteína A-1 es la proteína principal de las HDL, las partículas de HDL también tienen enzimas, como la paraoxonasa, factor activador de plaquetas – acetilhidrolasa, acyltransferasa de colesterol lecitina y la proteína transportadora de ésteres de colesterol (CETP)³⁴.

Las partículas de HDL están caracterizadas en varios subtipos en base a ultracentrifugación, electroforesis y resonancia magnética nuclear, estos subtipos incluyen las HDL-2 y HDL-3. Las diferencias en el tamaño de las partículas resultan principalmente del número de moléculas de apolipoproteínas y del volumen de ésteres de colesterol en el núcleo de estas partículas³⁴.

I.4.3.2. Función de las HDL

La función antiaterogénica mejor conocida del HDL es su habilidad de promover el flujo reverso de colesterol desde las células. Sin embargo, las HDL también tienen propiedades antioxidantes, anti inflamatorias y antitrombóticas³⁵. Recientemente se ha reconocido que las HDL pueden limitar así como potenciar el proceso inflamatorio en la aterogénesis³⁵. Las funciones anti inflamatorias de las HDL incluyen la limitación de la peroxidación lipídica, limitan la expresión de citoquinas, modulan el reclutamiento/adhesión de monocitos y alteran otros aspectos de la función endotelial³⁵. Paradójicamente, las partículas de HDL pueden asumir características pro inflamatorias y pro aterogénicas especialmente cuando una respuesta inflamatoria sistémica aguda o crónica este presente³⁵. La dieta y el ejercicio pueden mejorar los niveles de HDL-C y

podrían aumentar los efectos antioxidantes del HDL. Tanto la terapia convencional con fármacos modificadores de los niveles de lípidos como las estatinas, así como los nuevos agentes como los péptidos miméticos de la apolipoproteína A1 pueden modular favorablemente las propiedades anti inflamatorias/ pro inflamatorias de las HDL³⁵.

I.4.3.2.1. HDL y su rol en el transporte de colesterol

La función antiaterogénica de las partículas de HDL se relaciona con su habilidad de promover el flujo inverso de colesterol desde las células, una capacidad que es atribuida a la Apo-A1. Una función crítica de las HDL es mediar el flujo de colesterol desde macrófagos vasculares y otros tejidos periféricos, junto con la posterior transferencia de ésteres de colesterol a proteínas aceptoras plasmáticas o hepáticas³³.

El flujo de colesterol puede ocurrir por muchos mecanismos incluyendo: 1) difusión pasiva de colesterol libre desde los macrófagos con la consecuente esterificación por la colesterol lecitina acyltransferasa asociada con la HDL. 2) transporte de colesterol hacia el HDL vía receptor basurero B1 presente en la superficie de la pared de los vasos sanguíneos. 3) la más significativa, la unión de la Apo-A1 pobre en lípidos con el transportador casete A1 de unión al ATP (ABCA1), transportador presente en la pared de los vasos, donde acepta colesterol libre formando la partícula de pre beta HDL que posteriormente madura a través de la esterificación a alfa HDL³³⁻³⁵.

I.4.3.2.2 Oxidación lipídica en la aterosclerosis

La oxidación es un mecanismo central para el inicio y propagación de la aterosclerosis. La oxidación de fosfolípidos con LDL mediada por lípidos oxidados tales como los hidroxiperóxidos de ácidos grasos llevan a la producción de LDL mínimamente modificado que inicia una secuencia de eventos que llevan a la formación de placa inicial³⁶. Los hidroperóxidos lipídicos también pueden disminuir la producción de óxido nítrico y la respuesta vasomotoras de la pared arterial³⁶. Las LDL oxidadas (OxLDL) están asociadas con la agregación de LDL in vivo y con la toxicidad celular de las arterias coronarias in vitro. La oxidación lipídica contribuye a la inflamación vascular y es más llamativa cuando existe inflamación sistémica. Así por ejemplo, los leucocitos de pacientes con lupus eritematoso sistémico o artritis reumatoide muestran incrementos de la peroxidación

lipídica y de la oxidación de LDL. Estos hidroxiperóxidos (productos de la vía 5 lipoxigenasa) son bactericidas y citotóxicos. La oxidación de la LDL y los peróxidos lipídicos plasmáticos están también incrementados durante la infección sistémica y el síndrome metabólico³⁶.

I.4.3.2.3. Propiedades antioxidantes / pro oxidantes de las HDL

Las HDL juegan un rol importante como antioxidantes mediante la inhibición de la oxidación de fosfolípidos y reduciendo la actividad de las LDL mínimamente modificadas³³. Muchos componentes de las HDL contribuyen a este efecto antioxidante, incluyendo su principal componente la Apo-A1 junto con sus 4 enzimas, incluyendo la paraoxonasa 1 y la colesterol lecitina acyltransferasa. Watson et al.³³ demostraron que la paraoxonasa 1 previene la formación de hidroxiperóxidos lipídicos y de fosfolípidos oxidados y las hidroliza una vez que se han formado.

En muchos pacientes con aterosclerosis, parece ser que las HDL no sólo son ineficientes como antioxidantes sino que paradójicamente incrementan la formación de peróxidos lipídicos³⁴. Además de ser incapaces de demorar la oxidación lipídica, las HDL de pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular incrementan la oxidación de LDL y fosfolípidos del LDL. Macdonald et al.³⁴ reportaron que la oxidación del radical tyrosil del HDL de ratón incrementaba su habilidad para promover el flujo de colesterol in vitro e inhibía el desarrollo de lesiones aórticas. Mientras que la oxidación del radical tyrosil de las HDL puede aumentar el flujo de colesterol, la oxidación y posterior nitración de la HDL puede tener efectos opuestos. Un antioxidante bajo condiciones normales, como por ejemplo el óxido nítrico endotelial puede ser alterado por la mieloperoxidasa de células fagocíticas y crear óxido nítrico derivado de especies de oxígeno que pueden promover la nitración oxidativa y productos de halogenación con el subsecuente desarrollo de ateroma³⁵. Zheng et al.³⁵ identificaron la Apo-A1 como un blanco específico de la mieloperoxidasa que cuando oxidada y nitrada, impide el flujo de colesterol mediado por el ABCA1.

La modificación de las HDL por la nitrotirosina y/o clorotirosina se correlaciona inversamente con la habilidad de las HDL de promover el flujo inverso de colesterol³³.

Bergt et al. mostraron que el HDL de sujetos con enfermedad coronaria tenían niveles elevados de 3 clorotirosina comparado con sujetos sanos. Más aún, la exposición del HDL o la Apo-A1 a productos derivados de la mieloperoxidasa alteran el transporte de colesterol inverso. La mieloperoxidasa puede inhibir la función endotelial, valorada así por su fuerte correlación inversa entre la dilatación mediada por flujo en la arteria braquial y los niveles séricos de mieloperoxidasa. Basándose en su potencial relación entre la oxidación e inflamación vascular, Nicholls and Hazen han sugerido que la mieloperoxidasa podría ser por sí misma un importante biomarcador de riesgo de aterosclerosis así como un blanco para intervenciones terapéuticas³³⁻³⁵.

I.4.3.2.4.Efectos del HDL sobre el reclutamiento de monocitos y la expresión de proteínas quimiotácticas de monocitos y otras citoquinas

En respuesta a la producción de fosfolípidos oxidados en el espacio subendotelial de una placa aterosclerótica en desarrollo, las proteínas quimiotácticas de monocitos tipo 1 (MCP-1) son producidas por las células endoteliales vasculares. Existe entonces una relación entre la producción de lípidos oxidados e inflamación celular, y las HDL anti inflamatorias parecen moderar ambos procesos³³. Otro rol importante de las HDL anti inflamatorias es limitar la expresión de citoquinas tales como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) e interleuquina 1 (IL-1) que mediante la sobre regulación de moléculas de adhesión endoteliales – leucocitos. Así, Cockerill and Barter demostraron que la células endoteliales humanas cuando pre tratadas con HDL, mostraron marcada reducción en la expresión de moléculas de adhesión leucocitaria cuando fueron estimuladas por citoquinas inflamatorias³³.

Paradójicamente, las HDL pueden también actuar amplificando la inflamación vascular. Ansell et al. demostraron que el HDL de 77% de pacientes con enfermedad cardiovascular naive para estatinas, presentaban incremento en el reclutamiento de monocitos inducido por LDL en cultivos experimentales de células endoteliales y de músculo liso³³. Las propiedades inflamatorias/anti inflamatorias del HDL distinguen mejor los paciente con enfermedad cardiovascular de los controles sanos que las concentraciones del HDL per sé. Resultados similares se encontraron usando el ensayo libre de células (CFA) comparando

la habilidad del HDL de pacientes con enfermedad cardiovascular y de controles en retardar la oxidación de fosfolípidos³⁷⁻³⁹. En este análisis, el HDL del 96% de pacientes con enfermedad cardiovascular fueron pro inflamatorios, mientras que ninguno de los controles exhibía propiedades pro inflamatorias en el CFA³⁷⁻³⁸.

I.4.3.2.5. Relación entre propiedades anti inflamatorias/ pro inflamatorias del HDL con el transporte inverso de colesterol

La habilidad del HDL de facilitar el flujo inverso de colesterol podría estar directamente relacionado con sus propiedades anti inflamatorias/ pro inflamatorias³³. Ansell et al. demostraron que la habilidad del HDL de inhibir la quimiotaxis de monocitos estaba altamente correlacionada con su capacidad de promover el flujo inverso de colesterol. Y este último lleva a un incremento de los niveles de lipoproteínas aterogénicas y de lípidos oxidados, los cuales por sí mismos son pro inflamatorios³³.

La respuesta de fase aguda tiene efectos cuantitativos y cualitativos sobre el HDL y sus constituyentes. Rohrer et al. reportaron que la inflamación reduce el HDL mediante el incremento de la actividad de la lipasa endotelial y fosfolipasa A2 soluble además de reemplazar la Apo-A1 del HDL-C por la SAA³³. Por ejemplo, en la sepsis por infección de influenza puede disminuir las concentraciones de HDL hasta en un 50% debido a que las HDL ricas en SAA son removidas más rápidamente de la circulación, lo cual justifica su descenso durante la inflamación. La inflamación ocasiona cambios significativos en las concentraciones de proteínas y lípidos del HDL. En un modelo animal, Van Lenten et al. demostraron que infección aguda por influenza afectaba las propiedades anti inflamatorias del HDL mediante la reducción de los niveles de paraoxanasa 1 y del factor activador de plaquetas acetylhidrolasa, mientras produce un incremento en los niveles de ceruloplasmina y SAA en las HDL³³.

I.5. VALORACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR

Los pacientes de alto riesgo se pueden beneficiar de una intervención orientada a la detección, estratificación y control del RCV individual⁴⁰. Esta acción se debe complementar con medidas de salud pública dirigidas a la población general para reducir los niveles poblacionales de los factores de riesgo y estimular los estilos de vida saludables. Aunque los individuos de alto riesgo son los que tienen más posibilidades de obtener un beneficio clínico con las intervenciones preventivas, la mayoría de los casos de ECV se dan en sujetos con riesgo bajo o intermedio, por ser ésta una población mucho más numerosa, fenómeno conocido como la *paradoja de Rose*⁴⁰. Desde la publicación de la Guías Europeas de 1994 se recomienda la valoración del RCV como una herramienta clave para orientar el manejo del paciente, ya que debe tratarse el RCV global del individuo en lugar de los FR individualmente, cuya interacción puede ser multiplicativa. Es difícil establecer el umbral a partir del cual debe iniciarse una intervención⁴⁰. El RCV es un continuo y no existe un punto exacto a partir del cual un fármaco, por ejemplo, esté indicado de forma automática y generalizable. Las tablas de riesgo pueden ser útiles no sólo para estimar el RCV, sino también para evaluar la forma de reducir el riesgo global abordando diferentes FR. Por ejemplo, en un sujeto hipertenso difícil de controlar óptimamente, puede reducirse adicionalmente el RCV dejando de fumar o, quizá, reduciendo aún más el colesterol⁴⁰.

Las prioridades de la prevención cardiovascular en la práctica clínica son por este orden⁴⁰:

1. Pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica.
2. Pacientes asintomáticos con RCV elevado debido a:
 - Múltiples factores de riesgo que producen un RCV $\geq 5\%$ según SCORE.
 - Diabetes tipo 2 o diabetes tipo 1 con microalbuminuria.
 - Aumento marcado de los FR individuales especialmente si se acompaña de afectación de órganos diana.
 - Familiares de pacientes con ECV prematura o con muy alto riesgo.

I.5.1. Objetivos de la prevención cardiovascular⁴⁰:

1. Ayudar a mantener el riesgo bajo en personas que ya lo tienen o reducirlo si es alto.
2. Conseguir el perfil de las personas sanas: No fumar, alimentación saludable, actividad física: al menos 30 minutos de actividad moderada diaria, IMC < 25 kg/m² y evitar la obesidad abdominal. PA < 140/90 mmHg, colesterol total < 200 mg/dl, LDL < 130 mg/dl, glucosa < 110 mg/dl.
3. Conseguir un control más riguroso de los FR en pacientes de alto riesgo, particularmente si tienen una ECV o diabetes: PA < 130/80 mmHg, Colesterol total < 175 mg/dl, LDL < 100 mg/dl, glucosa < 110 mg/dl y HbA1c < 7% si es factible.
4. Considerar fármacos protectores en pacientes de alto riesgo, especialmente en pacientes con ECV.

En general, se considera de riesgo alto una persona de edad media con un riesgo $\geq 5\%$ de muerte cardiovascular a los 10 años⁴⁰.

I.5.2. Estimación del riesgo cardiovascular

Las Guías Europeas de 1994 y 1998 valoraban el RCV mediante tablas procedentes del estudio de *Framingham* (EEUU)⁴¹. **(Tabla 7 y Tabla 8)** Pueden existir algunos problemas relacionados con el uso de estas tablas: Su aplicación a los distintos países de Europa, muestra algunas modificaciones en la definición e inclusión de las ECV no mortales (angina estable, angina inestable, infarto,...) y la exclusión de otras manifestaciones cardiovasculares (ictus, insuficiencia cardiaca o aneurisma de aorta)⁴¹.

La Sociedad Europea de Cardiología publicó en el 2007 una guía para la prevención de enfermedades cardiovasculares en la práctica clínica recomendando la valoración del riesgo cardiovascular mediante el uso de la tabla SCORE para países de bajo riesgo en el caso de España⁴². **(Tabla 9 y tabla 10)**

La adaptación española de la Guía Europea de Prevención cardiovascular publicada en el año 2008 recomendaba la tabla del SCORE para calcular el RCV. El proyecto incorporó 12 cohortes de distintos países europeos incluida España, con 205.178 personas, entre los

años 1970 y 1988, y un total de 2,7 millones personas-año de seguimiento con 7934 muertes cardiovasculares⁴⁰. (Tabla 11)

Tabla 7: Framingham Point Score: Riesgo estimado de mortalidad a 10 años en varones.

Age	Points	Total Cholesterol	Points at Ages 20-39	Points at Ages 40-49	Points at Ages 50-59	Points at Ages 60-69	Points at Ages 70-79
20-34	-9	<160	0	0	0	0	0
35-39	-4	160-199	4	3	2	1	0
40-44	0	200-239	7	5	3	1	0
45-49	3	240-279	9	6	4	2	1
50-54	6	≥280	11	8	5	3	1
55-59	8						
60-64	10						
65-69	11						
70-74	12						
75-79	13						

		Points at Ages 20-39	Points at Ages 40-49	Points at Ages 50-59	Points at Ages 60-69	Points at Ages 70-79
Nonsmoker		0	0	0	0	0
Smoker		8	5	3	1	1

HDL	Points	Systolic BP	If Untreated	If Treated
≥60	-1	<120	0	0
50-59	0	120-129	0	1
40-49	1	130-139	1	2
<40	2	140-159	1	2
		≥160	2	3

Point Total	10-Year Risk	Point Total	10-Year Risk
<0	<1%	11	8%
0	1%	12	10%
1	1%	13	12%
2	1%	14	16%
3	1%	15	20%
4	1%	16	25%
5	2%	≥17	≥30%
6	2%		
7	3%		
8	4%		
9	5%		
10	6%		

Tabla 8: Framingham Point Score: Riesgo estimado de mortalidad a 10 años en mujeres.

Age	Points	Total Cholesterol	Points at Ages 20-39	Points at Ages 40-49	Points at Ages 50-59	Points at Ages 60-69	Points at Ages 70-79
20-34	-7	<160	0	0	0	0	0
35-39	-3	160-199	4	3	2	1	1
40-44	0	200-239	8	6	4	2	1
45-49	3	240-279	11	8	5	3	2
50-54	6	≥290	13	10	7	4	2
55-59	8						
60-64	10						
65-69	12						
70-74	14						
75-79	16						

		Points at Ages 20-39	Points at Ages 40-49	Points at Ages 50-59	Points at Ages 60-69	Points at Ages 70-79
Nonsmoker		0	0	0	0	0
Smoker		9	7	4	2	1

HDL	Points	Systolic BP	If Untreated	If Treated
≥60	-1	<120	0	0
50-59	0	120-129	1	3
40-49	1	130-139	2	4
<40	2	140-159	3	5
		≥160	4	6

Point Total	10-Year Risk	Point Total	10-Year Risk
<9	<1%	20	11%
9	1%	21	14%
10	1%	22	17%
11	1%	23	22%
12	1%	24	27%
13	2%	≥25	≥30%
14	2%		
15	3%		
16	4%		
17	5%		
18	6%		
19	8%		

Tabla 9: Tabla SCORE para países europeos de Bajo riesgo: Riesgo estimado de mortalidad cardiovascular a 10 años - Usando colesterol total.

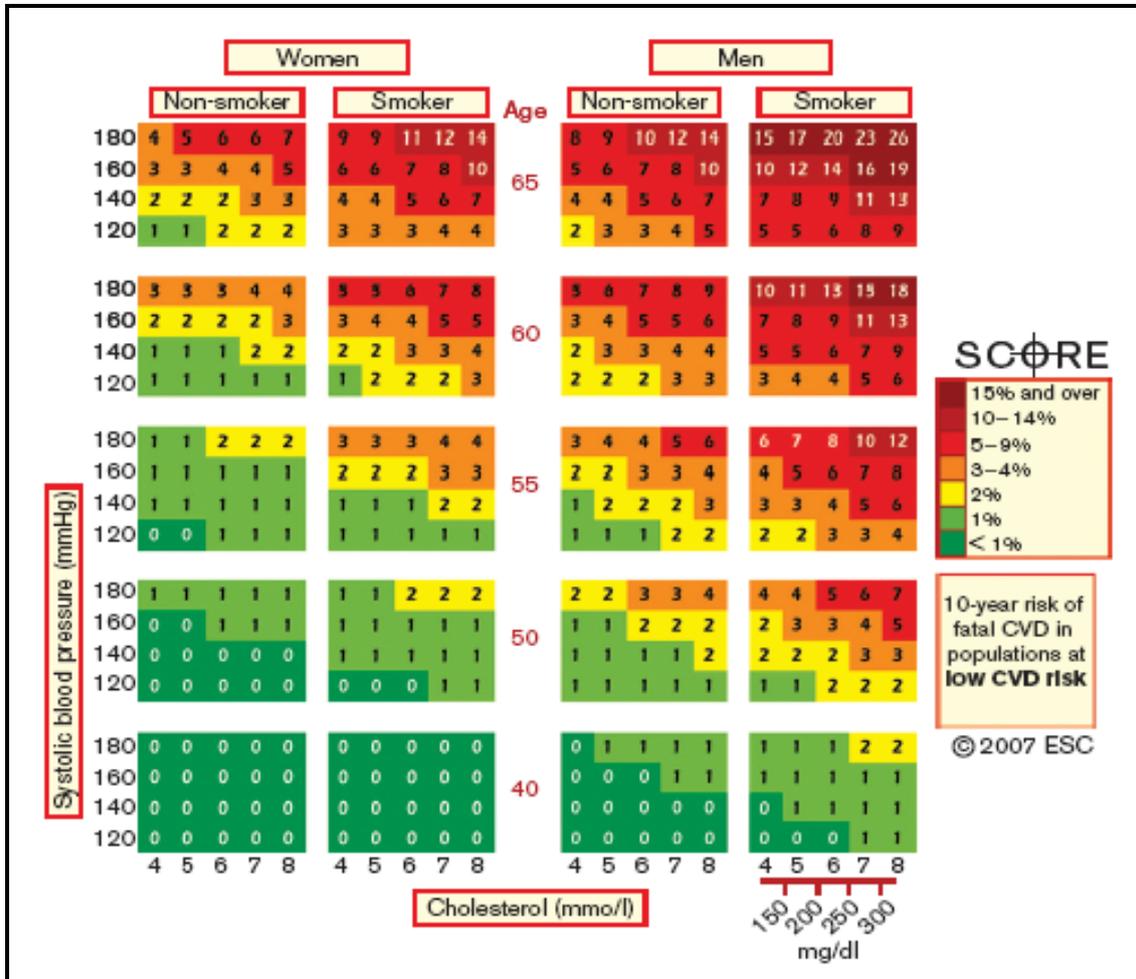


Tabla 10: Tabla SCORE para países europeos de Bajo riesgo: Riesgo estimado de mortalidad cardiovascular a 10 años - Usando el ratio colesterol total/ HDL colesterol.

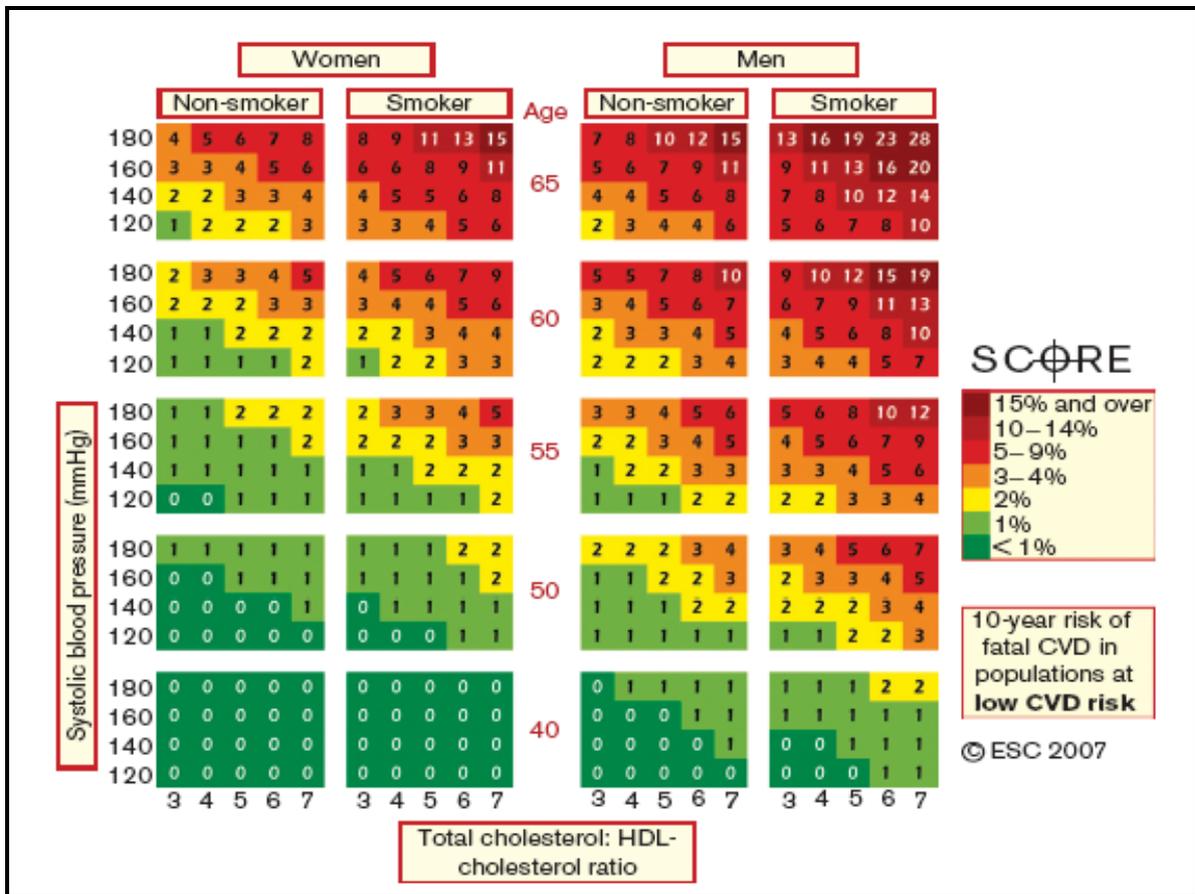


Tabla SCORE para países europeos de bajo riesgo: Riesgo relativo.

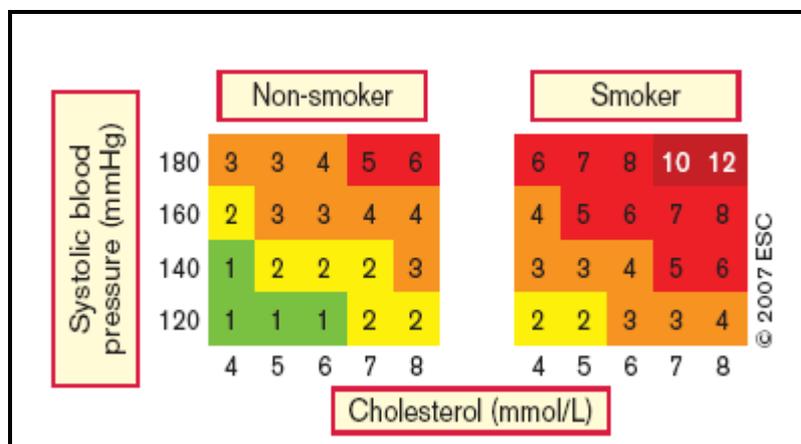
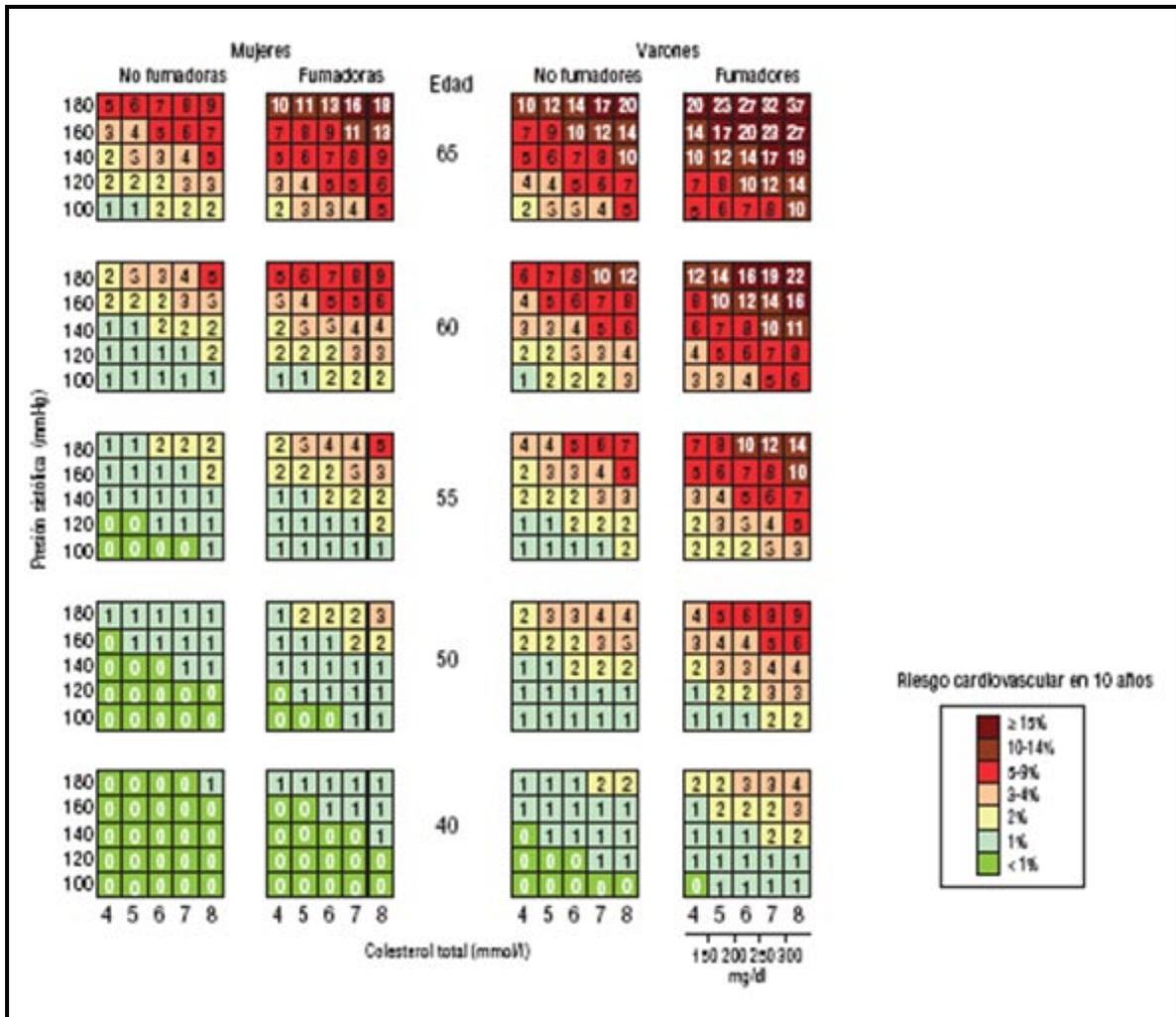


Tabla 11: Tabla SCORE calibrada para España: Riesgo estimado de mortalidad cardiovascular aterosclerótica a 10 años – Usando el colesterol total.



¿A quién no debe calcularse el riesgo cardiovascular?

No es necesario calcular el riesgo a pacientes que han padecido una ECV, presentan diabetes tipo 2, diabetes tipo 1 con microalbuminuria, o niveles muy altos de uno o más factores de riesgo, que implican, por sí mismos, un RCV elevado y requieren tratamiento y control intensivo^{40,42}. En el resto de las personas, la tabla SCORE es útil para estimar el RCV, siempre que esté indicado de acuerdo a los algoritmos de estas guías. En estos casos, es importante realizarlo porque existen casos con elevación moderada de varios FR que superan en conjunto el umbral de riesgo alto^{40,42}.

Personas jóvenes: El riesgo absoluto en personas jóvenes difícilmente alcanzará un nivel del 5% a pesar de tener muy elevados los factores de riesgo. En estas edades es importante calcular, además del riesgo absoluto mediante la tabla del SCORE, el riesgo relativo para mostrar la necesidad de cambios en los estilos de vida^{40,42}.

Personas mayores: Las personas con 60 o más años alcanzan un RCV del 5% o superior en la mayoría de los casos independientemente de los valores de los FR. Esto puede conducir a un exceso de indicación de tratamiento farmacológico. Además de un riesgo alto, deben existir pruebas científicas claras de la eficacia del tratamiento farmacológico en estas edades^{40,42}.

Diabetes: El impacto de la diabetes auto-informada ha sido reevaluado en la base de datos del SCORE. Aunque existe heterogeneidad entre las cohortes, el impacto global de la diabetes en el riesgo parece ser mayor que el estimado en la cohorte de Framingham, con un riesgo relativo de aproximadamente 5 en mujeres y 3 en hombres^{40,42}.

Otros factores de riesgo: La inclusión de otros FR (HDL-C, índice de masa corporal, historia familiar o nuevos marcadores de riesgo) es dificultosa si ha de circunscribirse a una tabla. Aunque existen nuevos FR no incluidos en la tabla (niveles de homocisteína o proteína C reactiva) su contribución al riesgo absoluto es modesta. En todo caso, la mayoría pueden valorarse a través de los *modificadores de riesgo*^{40,42}.

Ventajas de la utilización de la Tabla de riesgo SCORE

El SCORE presenta las siguientes ventajas⁴⁰:

- Es intuitivo y fácil de usar.
- Considera la naturaleza multifactorial de la ECV.
- Calcula el riesgo de todas las ECV: incluye todos los códigos de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE) relacionados con ECV aterosclerótica.
- Utiliza el RCV mortal en vez del total. Los episodios de ECV no mortales varían según las definiciones, los métodos diagnósticos y a lo largo de los años.

- La calibración de las tablas SCORE es posible conociendo la mortalidad cardiovascular y datos de prevalencia de los FR de cada país.
- Permite flexibilidad en el manejo: cuando no se puede alcanzar el nivel ideal en un factor de riesgo, se puede bajar el riesgo total mediante la reducción de los otros FR.
- Establece un lenguaje común de riesgo para los clínicos.
- Muestra cómo el riesgo aumenta con la edad.
- La nueva tabla de riesgo relativo ilustra cómo una persona joven con un riesgo absoluto bajo puede estar en una situación de riesgo relativo elevado y susceptible de intervención para reducirlo.

¿Cómo utilizar la tabla?

La tabla del SCORE constituye un material de apoyo que complementa al conocimiento y juicio clínico, así como las condiciones específicas de cada zona. Se debe localizar la casilla más cercana a la edad de la persona, el colesterol y la presión arterial sistólica. Considerar que el riesgo se incrementará si la edad, el colesterol o los valores de la presión arterial se aproximan a la casilla superior^{40,42}. El valor obtenido indica el riesgo absoluto de ECV mortal a 10 años. También existe una versión con la tabla del SCORE calibrada para España, disponible asimismo en versión electrónica (www.escardio.org). La utilización de la tabla de riesgo relativo en las personas jóvenes amplía la información sobre el paciente y su elevación indica la necesidad de intensificar las medidas de modificación del estilo de vida. La valoración del RCV en personas mayores no debe constituir el único parámetro para indicar un tratamiento farmacológico; es necesario considerar la evidencia científica de la eficacia de la intervención^{40,42}.

Es necesario considerar individualmente los denominados modificadores de riesgo, es decir, aquellas circunstancias que indican un riesgo mayor al obtenido por la tabla y que, por tanto, permiten corregir la puntuación obtenida en función de su presencia^{40,42}:

- Sedentarismo y obesidad, especialmente la obesidad central.
- Historia familiar de enfermedad cardiovascular prematura.
- Nivel socioeconómico bajo.
- El riesgo en diabéticos comparados con no diabéticos puede ser 5 veces superior

en mujeres y 3 en varones.

- HDL-C bajo o triglicéridos elevados.
- Personas asintomáticas con pruebas de arteriosclerosis preclínica. Por ejemplo, índice tobillo-brazo reducido, o evidencias obtenidas mediante imagen: ecografía carotídea, TC o resonancia magnética.

El cálculo del riesgo total sigue siendo una parte crucial de estas guías, aún reconociendo la dificultad de imponer límites a una variable continua como el RCV. No obstante, se definen objetivos específicos en cuanto a niveles deseables de cada factor de riesgo. Esto debe entenderse como una ayuda a los clínicos a la hora de planificar las estrategias de manejo del riesgo con sus pacientes, enfatizando la primacía del manejo del RCV frente al de los factores de riesgo por separado. Todo lo anterior refleja el esfuerzo por simplificar un asunto complejo, que debe ser interpretado a la luz del juicio clínico, considerando las guías y condiciones locales⁴⁰⁻⁴².

1.5.3. Métodos de imagen para detectar individuos asintomáticos con riesgo cardiovascular elevado

La detección de sujetos asintomáticos con enfermedad subclínica y que por tanto presentan un alto riesgo de ECV, debe ser un objetivo prioritario en cualquier programa de prevención⁴⁰. Tradicionalmente, las técnicas de imagen como ergometría, ecocardiografía o pruebas cardíacas isotópicas, se han utilizado como pruebas diagnósticas, no como una herramienta de cribado poblacional⁴⁰. Tampoco las técnicas de imagen más recientes, como la resonancia magnética o el TC multicorte, con un potencial diagnóstico importante aún por desarrollar en gran medida, son apropiadas para el cribado. Las calcificaciones coronarias (presencia de calcio en la íntima) se encuentran en las arterias que presentan aterosclerosis y no en coronarias sanas, aunque su ausencia no descarta totalmente la existencia de enfermedad vascular, ni es un indicador de estabilidad o no de la placa. La cantidad de calcificaciones se correlaciona con la carga de placa coronaria total⁴⁰. Un nuevo desarrollo de la tomografía computarizada, el TC multicorte (MS-TC), permite la visualización de los vasos coronarios con una buena definición en la mayoría de los pacientes, con un elevado valor predictivo negativo (~ 98%) para descartar la enfermedad coronaria, lo que le sitúa en una buena posición

como técnica de cribado en poblaciones de alto riesgo. Sin embargo, aún no se han definido con precisión los subgrupos que pueden beneficiarse de esta más que prometedora técnica⁴⁰.

La enfermedad vascular aterosclerótica es por definición difusa y generalizada. Por tanto, la detección de lesiones en territorios distintos al coronario, más accesibles a la exploración (carótida, arterias de miembros inferiores) parece razonable en sujetos de riesgo. La detección y caracterización mediante ultrasonidos de lesiones carotídeas es un predictor importante de ulteriores episodios isquémicos cerebrales⁴⁰.

Un índice tobillo-brazo (ITB) $< 0,9$ refleja una estenosis $\geq 50\%$ entre la aorta y las arterias distales de las piernas. Un ITB $< 0,9$ se considera un signo fiable de enfermedad vascular periférica (y por tanto de ECV en general) por su elevada sensibilidad y especificidad. Un ITB patológico puede encontrarse entre el 12 y el 27 % de sujetos asintomáticos > 55 años no seleccionados⁴⁰.

Existe una buena correlación entre lesiones arteriales retinianas y la carga de placa coronaria total. La oftalmoscopia directa podría ser una alternativa no invasiva y barata para detectar sujetos de riesgo elevado, aunque su disponibilidad y variabilidad interobservador pueden limitarla⁴⁰.

1.5.3.1. Uso de la Ecografía Carotídea para la valorar enfermedad vascular subclínica

Los estudios clínicos sobre el uso de la ecografía carotídea están evocados a identificar la presencia de placas carotídeas que ocluyan la luz arterial, manifestación avanzada de la aterosclerosis⁴³. Para valorar el riesgo cardiovascular, la pared arterial carotídea se examina para identificar áreas de incremento del grosor de la pared y buscar placas ateroscleróticas no oclusivas, lo cual representa una fase temprana del daño arterial y de aterosclerosis⁴³⁻⁴⁴. Las imágenes ecográficas de la pared posterior de la arteria carótida produce 2 líneas ecogénicas. Estudios histológicos in situ e in vitro han validado esas 2 líneas como la interface lumen-íntima y la interface media-adventicia⁴³. El grosor combinado de las capas de la pared arterial: íntima y media constituyen el llamado grosor de la íntima media carotídea (GIMC)⁴³. La tecnología ecográfica actual no es suficientemente sensitiva para medir el grosor de la íntima sola. Hay 8 publicaciones de estudios prospectivos del GIMC y riesgo de eventos cardiovasculares que incluyen al

menos 1000 participantes y presentan una odds ratio (OR) o riesgo relativo (RR) ajustado por los factores de riesgo cardiovascular⁴³. Todos ellos demostraron que el GIMC estaba significativamente asociado con el riesgo de infarto de miocardio, ictus, muerte súbita de causa cardíaca o una combinación de estas⁴³. Un estudio adicional con 10000 participantes tuvo resultados similares. En muchos estudios, el riesgo relativo ajustado estuvo asociado con valores más altos del GIMC, lo cual podría mejorar la predicción de riesgo en pacientes adecuadamente seleccionados. Los valores del GIMC aportan información adicional más allá de los factores de riesgo tradicional para la clasificación de los pacientes en lo que respecta a la probabilidad de enfermedad coronaria valorada por angiografía⁴³⁻⁴⁴.

La relación entre valores elevados del GIMC y la incidencia de eventos cardiovasculares se ha establecido en un amplio rango de edades; sin embargo, existe evidencia más sólida para individuos entre los 42 y 74 años debido a que muchos estudios sobre individuos en este rango de edad muestran resultados similares⁴³. Para adultos jóvenes (18 a 42 años) hay evidencia consistente de la relación existente entre los clásicos factores de riesgo cardiovascular así como de los nuevos factores de riesgo con valores mayores del GIMC⁴³. En el estudio Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS), el GIMC predijo eventos cardiovasculares en 2436 individuos jóvenes menores de 50 años (media 38,7 años)⁴⁵. En ese estudio, el riesgo relativo asociado con el incremento del GIMC parece ser mayor entre adultos jóvenes que en adultos mayores⁴⁵. Así mismo, 6 estudios observacionales que incluyeron al menos 1000 participantes y que presentaban riesgos relativos o hazard ratios ajustados por los factores de riesgo cardiovascular demostraron el valor predictivo positivo de la presencia de placas carotídeas⁴⁶⁻⁵¹. En aquellos estudios, el riesgo relativo asociado con la placa fue similar o ligeramente más alto que aquellos con GIMC aumentado⁴⁶⁻⁵¹. En un estudio, la presencia de placas carotídeas mejoró significativamente el área bajo la curva CCOR para la predicción de todas las causas de mortalidad aún luego de considerar los factores de riesgo y el uso de medicación⁵².

No había información uniforme sobre la definición de placa carotídea en estos estudios. Muchos estudios identifican una placa como un engrosamiento focal adyacente a los segmentos con protrusión a su lumen y/o que tengan un mínimo de engrosamiento en la pared⁵³. En un reporte previo del American Society of Echocardiography (ASE) se definió

como placa no obstructiva a la presencia de engrosamiento focal de la pared de al menos un 50% mayor que el grosor de la pared circundante⁴³. Así mismo en el consenso Mannheim (2004-2006) se sugirió la definición de placa como una estructura focal que invade la luz arterial al menos 0,5mm o 50% más de grosor de la pared circundante o un grosor de la misma mayor o igual a 1,5mm⁴⁴. Estas definiciones son similares a aquellas usadas en el estudio Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC), el estudio prospectivo más largo que demostró el valor predictivo de las placas en la valoración del riesgo cardiovascular.

El abordaje tradicional para la valoración del riesgo cardiovascular incluye la identificación y cuantificación de la presencia o ausencia de factores de riesgo cardiovascular⁴⁰. En EEUU La “National Cholesterol Education Program (NCEP) - Adult Treatment panel III (ATPIII)” recomienda estimar el riesgo de mortalidad cardiovascular a 10 años usando las tablas de riesgo Framingham (FRS)⁴¹. En Europa, la “Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice”, recomienda el uso de la table SCORE para países de bajo riesgo (España) para la valoración del riesgo cardiovascular⁴². Así mismo, en España el “Comité Español Interdisciplinar para la Prevención Cardiovascular” (CEIPC 2008), recomienda el uso de las tablas SCORE calibradas para España en la valoración del riesgo cardiovascular⁴⁰.

Los pacientes con riesgo intermedio podrían beneficiarse más de la valoración de enfermedad vascular subclínica para poder reclasificar su riesgo cardiovascular y tomar una decisión de terapia preventiva en este grupo en los que tal actuación es aún incierta⁴³. Aunque la FRS discrimina adecuadamente el riesgo de mortalidad cardiovascular a corto plazo, tiene potenciales limitaciones debido a que sólo predice el riesgo a 10 años en lugar del riesgo de por vida y en el caso de las mujeres que tienden a desarrollar enfermedad cardiovascular a edades mayores; por tal motivo, mujeres con enfermedad vascular subclínica significativa podrían ser clasificadas como de tener bajo riesgo basados en el FRS y por tanto no recibir tratamiento preventivo adecuado⁴³. Así mismo, los pacientes con niveles extremadamente altos de un sólo riesgo cardiovascular, como las formas genéticas de dislipemia, podrían ser no clasificados adecuadamente si

usamos sólo la FRS. Además, el FRS no tiene en cuenta la historia familiar de enfermedad cardiovascular prematura y algunos riesgos como el tabaquismo y la diabetes son considerados como presente o ausentes, a pesar de que estudios epidemiológicos sugieren una continua relación entre el riesgo cardiovascular y la exposición al tabaco y los niveles de glucosa⁴³.

La medición del GIMC y la identificación de placas carotídeas mediante la ecografía son útiles para reclasificar el riesgo cardiovascular en pacientes con riesgo intermedio (FRS 6% - 20% sin enfermedad cardiovascular establecida, enfermedad arterial periférica, enfermedad cerebrovascular, diabetes mellitus o aneurisma de aorta abdominal) y en paciente con riesgo intermedio de acuerdo al SCORE (riesgo entre 1-4%)⁴³.

Los pacientes con las siguientes circunstancias clínicas podrían también ser considerados para la medicación del GIMC y la detección de placas carotídeas mediante la ecografía⁴³:

- 1) Historia familiar de enfermedad cardiovascular prematura en familiar de primer grado (hombres menores de 55 años y mujeres menores de 65 años).
- 2) Individuos jóvenes menores de 60 años con un factor de riesgo anormalmente elevado (por ejemplo, dislipemia genética), que de otra manera no serían candidatos para farmacoterapia.
- 3) Mujeres jóvenes de 60 años con al menos 2 factores de riesgo cardiovascular.

Este test puede considerarse si el nivel de agresividad de terapias preventivas es incierto y si se requiere información adicional sobre la agresividad de la enfermedad vascular subclínica o el riesgo futuro de enfermedad cardiovascular⁴³. Por otra parte, esta prueba no se debe realizar en pacientes con enfermedad vascular aterosclerótica establecida o si el resultado no espera cambiar la actitud terapéutica⁴³. Estudios de seguimiento para valorar la progresión o regresión del GIMC no son recomendados para su uso en la práctica clínica. La tomografía computarizada rápida para medir el calcio de las arterias coronarias también valora la enfermedad vascular subclínica; sin embargo, la ecografía carotídea tiene algunas ventajas comparada con la anterior⁴³. La ecografía carotídea no expone al paciente a radiaciones ionizantes, una consideración importante en individuos jóvenes sanos y en adultos de edad media⁴³.

I.5.3.2. Relación entre GIMC y enfermedad vascular subclínica

El GIMC está asociado con la presencia de factores de riesgo cardiovascular, con la incidencia y prevalencia de enfermedad cardiovascular y con el grado de aterosclerosis en varios lechos arteriales⁴³. La progresión del GIMC podría ser atenuada o revertida con la intervención sobre los factores de riesgo cardiovascular en asociación con una reducción de riesgo de futuros eventos cardiovasculares. Estos hallazgos dan soporte al concepto de que la medicación del GIMC puede ser utilizado como método alternativo para valorar la aterosclerosis. El GIMC podría estar relacionado con la hipertrofia de la íntima o la media o ambas incluso, y podría ser una respuesta adaptativa a los cambios en el flujo, presión vascular o el diámetro de la luz⁴³.

Está bien establecido que el GIMC aumenta con la edad, aún en ausencia de aterosclerosis oculta o manifiesta, como resultado de un engrosamiento tanto de la capa íntima y media⁴³. En humanos, el GIMC aumenta aproximadamente 3 veces entre los 20 y 90 años⁵⁴. Estudios post mortem indican que el engrosamiento carotídeo asociado a la edad principalmente es debido a un incremento de la capa íntima⁵⁵. En modelos animales, roedores y primates no humanos, se observó cambios en la pared arterial asociado a la edad, aunque en estos animales no se desarrollo aterosclerosis. Estas alteraciones engloban muchos factores que podrían estar implicados en la patogénesis y progresión de la placa aterosclerótica tales como la disfunción endotelial, el incremento de la permeabilidad/adhesividad de la células endoteliales, el incremento de moléculas inflamatorias, vasoconstrictivas y procoagulantes, el incremento de citoquinas y quimoquinas, incremento del stress oxidativo y la migración de células de músculo liso⁴³. Por tanto, el engrosamiento de la íntima-media es un hallazgo propio del envejecimiento de la pared arterial y no es sinónimo de aterosclerosis subclínica, pero está relacionado al mismo debido a que las alteraciones celulares y moleculares que subyacen en el engrosamiento de la íntima-media han sido implicadas en el desarrollo y progresión de la aterosclerosis. Finalmente, el engrosamiento de la pared carotídea no es sinónimo de aterosclerosis particularmente en ausencia de placas; lo que representa es una enfermedad vascular subclínica, el sustrato patofisiológico que explica el porqué el GIMC es un factor de riesgo y un marcador de riesgo cardiovascular⁴³.

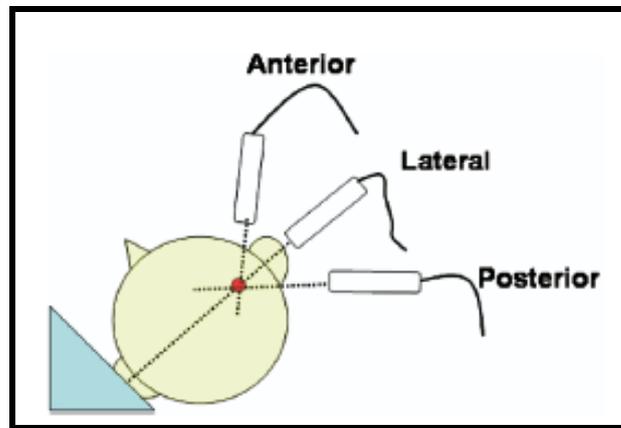
I.5.3.3. Técnica de valoración ecográfica carotídea

*Preparación del paciente y del ecografista*⁴³: Ambos deben estar en una posición cómoda para facilitar el tiempo necesario (sin prisas por cansancio por una mala postura) además de facilitar la obtención de imágenes de alta calidad y reproducible. El ecografista debe posicionarse en el cabecero del paciente, con suficiente espacio para descansar el codo sobre la camilla de exploración. Debe ajustar la altura del monitor, tablero, camilla de exploración y silla en una posición ergonómica para evitar daños⁴³. El paciente debe estar en decúbito supino en la camilla de exploración con el cuello ligeramente hiperextendido y con el cuello rotado en dirección opuesta a la sonda. Se puede usar una almohada que produzca un ángulo de 45º para estandarizar la rotación lateral del cuello (**figura 5**). Durante la exploración, el ecografista puede ajustar la posición del cuello para optimizar las imágenes, especialmente cuando se explora en los planos anteriores (**Figura 6**). Así mismo, se puede usar una toalla enrollada debajo del cuello y almohadas debajo de las piernas del paciente para proveerle mayor confort. El uso de guías externas tales como el arco de Meijer o similares puede ayudar a la estandarización del ángulo del transductor⁴³.

Figura 5: Posición del paciente durante la valoración ecográfica de las arterias carótidas.



Figura 6: Posición de la cabeza y orientación de la sonda para la valoración ecográfica de la arteria carótida derecha.

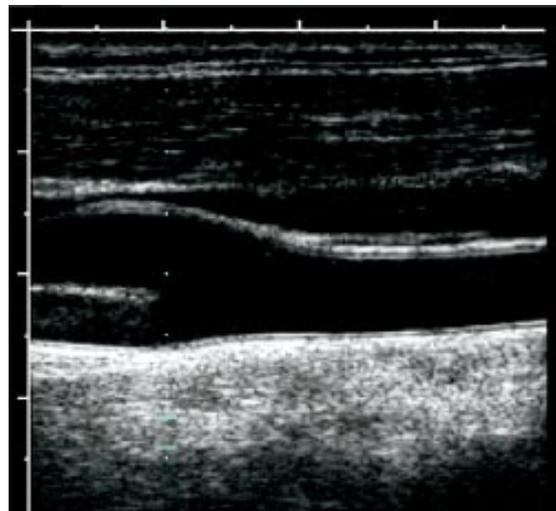


Preparación del equipo⁴³: Las arterias carótidas deben ser exploradas con un equipo de ultrasonido con traductor lineal de al menos 7MHz. El uso de frecuencias no fundamentales puede aumentar el grosor de la pared arterial. El uso de contraste en ultrasonido es una técnica de búsqueda no recomendada para la valoración del GIMC⁴³. Muchos paciente pueden ser explorados con una profundidad estandarizada en 4cm; sin embargo, mayor profundidad puede ser necesaria en algunos pacientes con cuello ancho. Tener en cuenta que la resolución disminuye con la profundidad. El tamaño típico de pixel cuando se explora es de aproximadamente 0,11mm. Debido a que la medición del GIMC es extremadamente pequeña, diferencias de 1 pixel digital pueden clasificar a un paciente en diferente riesgo⁴³. El uso del zoom no es aconsejado porque en muchos estudios referentes a GIMC y eventos cardiovasculares no usaron zoom en sus imágenes. La función de zoom en muchos equipos comerciales aumenta el tamaño del pixel en lugar de mejorar la resolución⁴³. Cuando se observan imágenes con zoom, la localización de guías externas para la estandarización de imágenes se pierden y es fácil perder la localización óptima. En caso de usarse el zoom debe ser aplicada con protocolos muy estandarizados, donde las guías internas y externas se mantienen constantes⁴³.

Aunque el modo M tiene resolución temporal superior, sólo provee medición de un simple punto del grosor en lugar de la de un segmento. El engrosamiento de la pared

carotídea no es uniforme, por lo tanto el valor de un solo punto sin considerar una región más amplia es difícil de reproducir y podría no representar adecuadamente los cambios arteriales. Así mismo, obtener imágenes perpendiculares usando el modo M es un reto. Todos los estudios observacionales reportados referentes al valor del GIMC y eventos cardiovasculares han usado el modo B, usualmente la media de las mediciones en al menos 1 cm de segmento⁴³ (Figura 7).

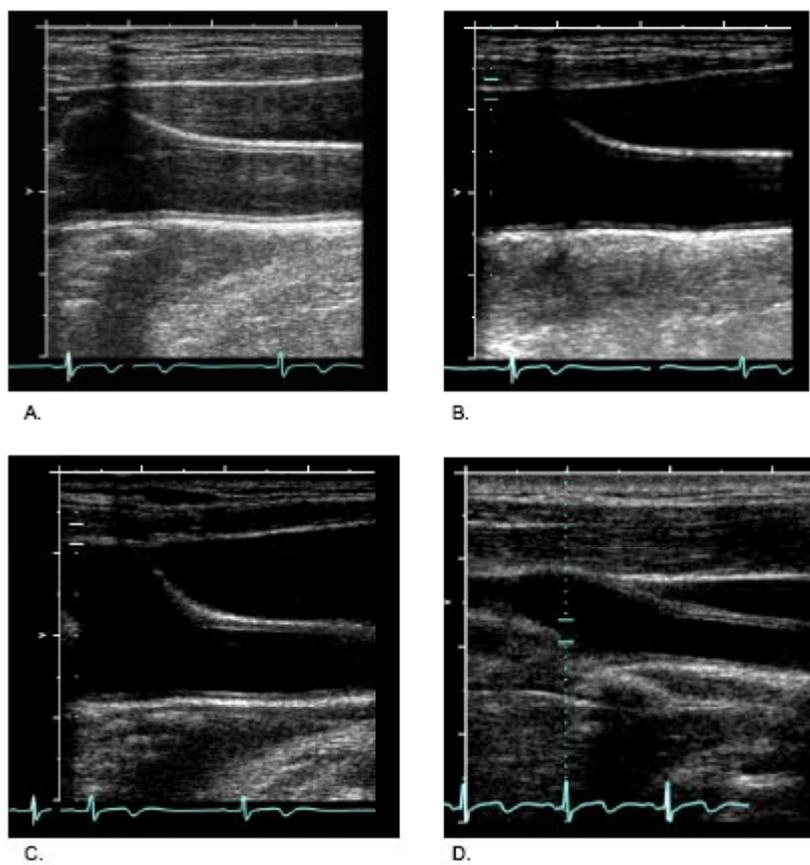
Figura 7: Ecografía de alta resolución en Modo B de la arteria carótida, apreciándose el doble contorno que corresponde al GIM carotídea.



Un fantoma de pequeñas partes debe ser utilizado para determinar si el sistema de ultrasonidos está correctamente calibrado y ayudar a determinar la resolución axial y lateral del transductor. Los fantasmas proveen información de los rangos de la escala de grises, ayudan al ecografista a tener un arma objetiva para comparar los diferentes sistemas y transductores⁴³. Se debe realizar mantenimiento preventivo periódico de rutina al menos 2 veces al año para asegurar una buena calidad de las imágenes y mediciones. Las imágenes digitales deben ser guardadas en el sistema, de preferencia que videos de captura.

Algunos ejemplos de errores frecuentes a la hora de medir el grosor de la íntima media carotídea mediante ecografía de alta resolución en modo B. **(Figura 8)**

Figura 8: Ejemplos frecuentes de errores al medir el GIMC mediando ecografía.



I.6. INFLUENCIA DE LA TERAPIA BIOLÓGICA SOBRE EL RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON ENFERMEDADES REUMATOLÓGICAS

Los pacientes con artritis reumatoide y otras artropatías inflamatorias (EA y APs) tienen un riesgo aumentado de enfermedad cardiovascular ⁵⁶⁻⁵⁸. Sin embargo, este exceso de riesgo no puede ser explicado sólo por los factores de riesgo cardiovascular tradicionales; muchos estudios sugieren que la inflamación sistémica subyacente en estas enfermedades podría acelerar la aterosclerosis ⁵⁹⁻⁶⁰. La disfunción endotelial, el incremento de la rigidez arterial y del GIMC son predictores independientes de enfermedad cardiovascular que se han demostrado presentes en pacientes con AR en comparación con controles sanos ⁶¹⁻⁶³. Así mismo, otros estudios indican que pacientes con EA y APs tienen también disfunción endotelial y un incremento del GIMC ⁶⁴.

En los últimos 10 años, se han producido avances en el tratamiento de la AR, EA y APs; así por ejemplo, hoy en día disponemos de los antagonistas de TNF- α ⁶⁵. El TNF- α es una citoquina pro inflamatoria involucrada en la inflamación (sinovitis) de pacientes con artritis inflamatorias además de participar en la progresión de la aterosclerosis. Por tal motivo, muchos investigadores han valorado el efecto de la terapia biológica sobre el sistema cardiovascular.

Así por ejemplo, Jacobsson et al. ⁶⁶ valoraron el riesgo de enfermedad cardiovascular en pacientes con AR en tratamiento con antagonistas del TNF- α en comparación con pacientes con AR con terapia convencional. Para ello, utilizaron los datos de un registro regional en Suecia con 983 pacientes con AR, de los cuales 531 recibió tratamiento con ETN o IFX. Encontraron que el grupo de pacientes tratado con antagonistas del TNF- α , ajustado por edad y sexo tenían una tasa de incidencia de un primer evento cardiovascular de 14/1000 personas-año de riesgo (IC 95% 5,7-22,4) comparado con 35,4/1000 personas-año de riesgo (IC 95% 16,5-54,4) en aquellos con terapia convencional. Concluyendo que el riesgo de desarrollar una enfermedad cardiovascular es menor en pacientes con AR en tratamiento con antagonistas del TNF- α ⁶⁶.

Un estudio británico prospectivo-observacional ⁶⁷, usando los datos del registro de terapia biológica de la Sociedad Británica de Reumatología, comparó la tasa de infarto de miocardio (IM) en 8670 pacientes tratados con antagonistas del TNF- α y en 2170

pacientes con AR activa con terapia convencional. En Julio del 2006, habían ocurrido 63 casos de IM en el grupo de terapia biológica (TB) 13233 personas-año de seguimiento y 17 casos en el grupo de terapia convencional 2893 personas-año de seguimiento, equivalente a una tasa de 4,8 eventos por 1000 persona-años y de 5,9 eventos por 1000 personas-año, respectivamente. Luego de ajustar por factores de riesgo, no había reducción de la tasa de IM en el grupo de TB en comparación con la de terapia convencional. Analizando los pacientes con TB que habían respondido a dicho tratamiento dentro de los 6 primeros meses contra aquellos que no, la tasa de IM fue de 3,5 eventos y de 9,4 eventos por 1000 personas-años, respectivamente. Concluyendo que los pacientes con AR en tratamiento con antagonistas del TNF- α no tienen una menor incidencia de IM comparado con los pacientes en terapia convencional. Sin embargo, el riesgo de IM es significativamente menor en aquellos que respondieron a la TB dentro de los 6 primeros meses en comparación con los no respondedores ⁶⁷.

Un estudio italiano⁶⁸, valoró el GIMC en 224 pacientes con APs (120 con antagonista del TNF- α y 104 pacientes con terapia convencional) y lo comparó con 305 pacientes sanos. Encontró que el GIMC en pacientes con APs sin factores de riesgo cardiovascular era mayor ($p < 0,0001$) que en los controles, así mismo el GIMC en pacientes con APs con ≥ 1 factor de riesgo cardiovascular era menor ($p < 0,0001$) que en los controles y finalmente el GIMC era menor ($p < 0,0001$) en aquellos con antagonista del TNF- α que en aquellos con terapia convencional. Se detectaron placas carotídeas en 15,8% de pacientes con TB y en 40% de pacientes en terapia convencional ($p < 0,0001$). La duración del tratamiento predijo inversamente el GIMC en pacientes con APs con TB ($\beta = -0,317$, $p < 0,0001$) pero no en aquellos con terapia convencional ⁶⁸.

Otro estudio prospectivo observacional⁶⁹, valoró el efecto de los antagonistas del TNF- α después de 12 semanas de tratamiento en pacientes con APs activa. Para ello se reclutaron de forma consecutiva 20 pacientes con APs activa para recibir tratamiento con antagonistas del TNF- α , luego de 12 semanas, 9 pacientes continuaban el tratamiento (grupo 1) mientras que 11 pacientes lo habían discontinuado (grupo 2). Se comparó con 20 pacientes con APs naive para TB que sirvieron de controles (grupo 3). Se les siguió de forma prospectiva durante 2 años y se valoró el GIMC al momento basal, a las 12 semanas y en la última visita. Después de 12 semanas encontraron una reducción significativa del

GIMC máximo en los grupos 1 y 2, así como de la media del GIMC en el grupo 2. Luego del período de seguimiento $24,7 \pm 3,9$ meses, los valores máximos del GIMC continuaron mostrando una significativa reducción en el grupo 1. Por otro lado, el cambio en los valores del GIMC en el grupo 2 no fue estadísticamente significativo, mientras que se evidenció progresión significativa en la media del GIMC en el grupo 3 ⁶⁹.

Un estudio noruego⁷⁰ valoró los efectos de la terapia con anti TNF- α sobre la rigidez arterial en pacientes con artropatías inflamatorias. Se incluyeron 60 pacientes con AR, EA y APs. De ellos, 35 pacientes iniciaron con terapia anti TNF- α y se compararon con los 25 pacientes restantes en tratamiento convencional (grupo control). Se encontró una disminución de la velocidad de onda de pulso (rigidez arterial) en el grupo tratado con anti TNF- α pero no en el grupo control ($-0,50 \pm 0,78$ m/s vs $0,05 \pm 0,54$ m/s; $p=0,0002$). Los niveles de PCR y parámetros de actividad de la enfermedad estaban disminuidos en el grupo de tratamiento con TB ($-9,3 \pm 20,2$ mg/L vs $-0,74 \pm 0,91$; $p < 0,001$ y $p=0,004$ respectivamente; y el índice de aumentación permaneció sin variación en ambos grupos. Aplicando modelos de regresión lineal multivariante, sólo el tratamiento con anti TNF- α predice alteraciones en la onda de pulso (mejorándola), lo cual apoya el concepto de que los tratamiento con antagonista del TNF- α tienen un efecto favorable sobre el riesgo cardiovascular en pacientes con espondiloartropatías ⁷⁰.

Hurlimann et al.⁷¹ valoraron 11 pacientes con AR activa antes y después de 12 semanas de tratamiento con Infliximab. IFX mostró mejorar la dilatación mediada por flujo, este efecto vascular beneficioso fue acompañado de una disminución de la inflamación sistémica medida por los niveles séricos de PCR. Bilsborough et al.⁷² valoraron la dilatación mediada por flujo (DMF) antes y después de 36 semanas de terapia con IFX o con terapia convencional. La DMF fue significativamente mayor en aquellos pacientes tratado con anti TNF- α . Desafortunadamente, los efectos beneficiosos del IFX sobre la función endotelial parecen ser temporales. Por ejemplo, Gonzalez-Juanatey et al.⁷³ trataron con IFX a 7 pacientes con AR, y luego de un corto período de mejoría en la DMF, la disfunción endotelial reapareció y la DMF volvió a niveles basales, a las 4 semanas de la infusión de IFX. Similarmente, Bosello et al.⁷⁴ evidenciaron una mejoría transitoria de la DMF posterior a la infusión de IFX en 10 pacientes con AR activa severa de larga data.

En otro estudio⁷⁵ 8 pacientes con AR con fallo a IFX fueron tratados con ADA. Se encontró en estos pacientes un rápido aumento en la DMF tan pronto como a los 2 días de administrado el medicamento, hasta 12 semanas después del mismo. Estos efectos vasculares beneficiosos se acompañaron de disminución de la actividad inflamatoria media por el DAS28 y los niveles de PCR⁷⁵.

Sideropolus et al.⁷⁶ trataron a 12 pacientes con AR con IFX o ADA y se midió la DMF en el momento previo al inicio de la TB, así como a los 3 y 18 meses después de la misma. Se encontró que la terapia anti TNF- α mejoró significativamente la DMF después de 1,5 años del tratamiento⁷⁶.

Szekanecz et al.⁷⁷ valoraron los efectos del ADA sobre la DMF. Para ello trataron a 8 pacientes con AR de reciente inicio y midieron la DMF en el momento previo al inicio de la TB y a los 2,4,8 y 12 semanas después de la misma. Encontraron que el tratamiento con ADA produjo un incremento significativo en la DMF tan pronto como a las 2 semanas y que este efecto estaba asociado a disminución de los niveles de PCR así como de los niveles del factor de von Willebrand, marcador de activación endotelial⁷⁷.

En otro estudio piloto, Szekanecz et al.⁷⁸ trataron con Rituximab (RTX) a 5 pacientes con AR refractarios a terapia anti TNF- α . Se les administró 2 infusiones de RTX los días 1 y 15 después de una premedicación con corticoides. Se midió la DMF antes del inicio del tratamiento y a las 2, 6 y 16 semanas después de la misma. Todos los pacientes mostraron mejoría en la DMF de 22-112% hacia la semana 16, tiempo suficiente para excluir los efectos del corticoide. Gonzalez-Juanatey et al.⁷⁹ aplicaron el mismo protocolo a 5 pacientes consecutivos con AR activa refractaria a terapia con anti TNF- α . Se midió la DMF en el momento basal, a las 2 semanas y a los 6 meses. El tratamiento con RTX resultó en un aumento significativo a las 2 semanas los cuales persistieron hasta el 6 mes, además de ello se evidenció una disminución de la actividad inflamatoria⁷⁹.

Con respecto a las espondiloartropatías, Ven Eijk et al.⁸⁰ aplicaron flujometría láser para comparar la micro circulación en 15 pacientes con EA y 12 controles. Se encontró en los pacientes con EA una alteración en la DMF, la cual mejoró significativamente después del tratamiento con ETN⁸⁰.

OBJETIVOS

II. OBJETIVOS:

II.1. Primarios:

1. Valoración de la arteriosclerosis subclínica en pacientes con artritis psoriásica sin factores de riesgo cardiovascular mediante ecografía carotídea.
2. Análisis de la asociación de la actividad inflamatoria y perfil lipídico con la arteriosclerosis subclínica en pacientes con artritis psoriásica sin factores de riesgo cardiovascular.

II.2. Secundarios:

1. Estratificación del riesgo cardiovascular en pacientes con artritis psoriásica sin factores de riesgo cardiovascular mediante la aplicación de la tabla SCORE calibrada para España y su relación con la arteriosclerosis subclínica.
2. Análisis de la influencia de la terapia biológica sobre la arteriosclerosis subclínica, actividad inflamatoria y el perfil lipídico.

PACIENTES Y MÉTODOS

III. PACIENTES Y MÉTODOS

III.1. Diseño del estudio

Se plantea un estudio descriptivo – transversal.

III.2. Población de estudio

III.2.1. Criterios de inclusión

1. Edad superior a 18 años.
2. Pacientes que cumplan criterios (CASPAR 2006) de artritis psoriásica.

III.2.2. Criterios de exclusión:

1. Edad inferior a 18 años.
2. Pacientes con antecedentes personales de enfermedad cardiovascular previa.
3. Pacientes con 1 o más factores de riesgo clásico de arteriosclerosis.

III.3. Reclutamiento

Pacientes diagnosticados de artritis psoriásica según criterios CASPAR, que se encontraran en seguimiento por nuestro servicio (tanto en consulta externa como en hospital de día) que presentasen al menos 1 año de enfermedad e independientemente con respecto al tratamiento que recibiesen

III.4. Recolección de datos

Se reclutaron de forma aleatoria y consecutiva desde las consultas ambulatorias de nuestro Hospital Universitario San Cecilio a todos aquellos pacientes con el diagnóstico de artritis psoriásica según los criterios de CASPAR, que cumplieran los criterios de inclusión para el estudio. Los pacientes fueron reclutados en función de su orden de llegada al servicio, no teniendo en cuenta su gravedad ni la duración de su enfermedad ni el tratamiento que recibiesen.

A dichos pacientes se les entregó una hoja informativa del estudio, previa comprobación de que cumplieran los criterios de selección. Si el paciente accedía a participar, se obtenía

su consentimiento informado y se les citaba para una visita específica del mismo, de esta manera se evitaba interferir con la dinámica de las consultas.

Tras consentimiento informado para participar en el estudio, se recogieron datos sobre antecedentes personales y familiares, hábitos de vida, medidas antropométricas (peso, talla, cálculo de IMC, perímetro abdominal), características propias de la enfermedad (tiempo de enfermedad, tipo de afectación de la enfermedad: axial, periférica, mixta así como otras manifestaciones de la enfermedad), valoración de factores clásicos de riesgo cardiovascular (hipertensión, diabetes mellitus, tabaquismo, dislipemia, obesidad, sedentarismo y antecedentes de infarto de miocardio en familiar de 1º grado en varones menor de 55 años y en mujeres menor de 65 años), valoración del riesgo estimado de mortalidad cardiovascular a 10 años mediante la aplicación de la tabla SCORE calibrada para España, medición de parámetros clínicos de actividad de la enfermedad: Número de articulaciones dolorosas (NAD), número de articulaciones tumefactas (NAT), valoración global del paciente (VGP), escala visual analógica del dolor por el paciente (EVA dolor), disease activity score de 28 articulaciones (DAS28), número de entesis dolorosas (NED) y el bath ankylosing spondylitis disease activity index (BASDAI). Así mismo, se midieron parámetros analíticos de inflamación (VSG, PCR, SAA y TNF- α), perfil lipídico (CT, HDL-C, LDL-C, TG, relación CT/HDL-C, Apo A1, Apo B, relación Apo B/Apo A1) y se valoró la arteriosclerosis subclínica mediante ecografía de alta resolución modo B (GIMC \geq 901 μ m y/o presencia de placas).

Cabe mencionar, que nuestro laboratorio hospitalario no dispone dentro de su cartera de servicios las determinaciones del TNF- α , SAA, Apo-A1 y Apo-B, por lo que fueron remitidos a Barcelona a un laboratorio de referencia “Balagué Center” para su análisis.

El TNF- α se analizó mediante enzimoimmunoanálisis en suero cuyo valor normal informado fue < 16pg/mL. La SAA se analizó mediante nefelometría en suero cuyo valor normal informado fue < 6,5 mg/L. Los niveles de Apo-A1 se analizaron mediante turbidimetría en suero, cuyos valores normales en varones fluctúan entre 110-200 mg/dL y entre 120-220 mg/dL en mujeres. Finalmente, los niveles de Apo-B se analizaron mediante turbidimetría en suero, cuyos valores normales en varones fluctúan entre 55-135 mg/dL y entre 55-125 mg/dL en mujeres.

Para la valoración de la arteriosclerosis subclínica, se realizaron ecografías carotídeas de alta resolución modo B (Equipo E-Saote modelo Mylab 25 Gold – sonda 12HZ – programa vascular QIMT) siguiendo las recomendaciones del Consenso Manhein y las del colegio Americano de ecografía torácica. Se valoraron tanto la arteria carótida común (ACC), la bifurcación carotídea /bulbo carotídeo (BC), la arteria carótida interna (ACI) y la arteria carótida externa (ACE). El grosor de la íntima media carotídea (GIMC) se obtuvo del promedio de 3 mediciones en cada lado y se trabajó con el promedio de mayor valor. Así mismo, para la valoración de la presencia de placas se estudiaron tanto la ACC, BC, ACI y ACE de ambos lados, informando como positiva la presencia de placas en cualquiera de las ubicaciones anatómicas anteriormente mencionadas.

III.5. Tamaño de la muestra

Considerando la prevalencia de la enfermedad, el nivel de significancia (5%), el poder estadístico (80%) y las diferencias mínimas que se desean detectar, todo esto junto a las pérdidas previsibles (que se consideran no superiores al 10%) es necesario reclutar al menos 80 pacientes para obtener resultados fiables desde el punto de vista estadístico.

III.6. Análisis de datos

Consiste de 2 secciones:

1.- Estadística descriptiva: para describir variables cualitativas usaremos frecuencias absolutas y relativas. Para describir variables cuantitativas usaremos medidas de tendencia central (media y mediana) y medidas de dispersión (rangos, varianza, y desviación típica), en algunos casos se determinan los cuartiles de la distribución.

Posteriormente se comprobó la normalidad de las variables cuantitativas continuas mediante el test de Kolmogorov-Smirnov.

2.- Inferencia analítica: Para el análisis de variables cualitativas dicotómicas se usará el test de Chi cuadrado y de no ser posible se usará el test exacto de Fisher. Para el análisis de variables cualitativas dicotómicas apareadas usaremos el test de Mc Nemar. Para comparar variables cualitativas-cuantitativas usaremos el t de student, que en caso que

dichas variables estén apareadas usaríamos el t de student para datos apareados o el test de análisis factorial.

Finalmente, se aplicará el test de regresión lineal múltiple o el test de regresión logística para variables cuantitativas binarias y categóricas respectivamente. Usando el método: introducción, análisis de confusión e interacción. En todo momento el nivel de significancia estadística será del 5%, excepto para el análisis multivariante que será del 10%. Se usará SPSS v15 para Windows licencia de la universidad de Granada.

RESULTADOS

IV. RESULTADOS

IV.1. Datos antropométricos, parámetros clínicos, inflamatorios y perfil lipídico

En nuestra población de estudio tanto en el grupo de pacientes como de controles 40 (50%) fueron mujeres y 40 (50%) varones. Así mismo, la edad media fue de $47,8 \pm 12,4$ años para los casos y de $47,4 \pm 12,2$ años para los controles. (Tabla 12)

Tabla 12. Distribución de variables demográficas

Parámetro	Casos <small>media\pmSD (rango)</small>	Controles <small>media\pmSD (rango)</small>	p
Edad (años)	47 ± 12 (22-74)	47 ± 12 (20-76)	0,853
Sexo (H/M)	40(50%) / 40(50%)	40(50%) / 40(50%)	1

H: hombres M: mujeres p: nivel de significación estadística

Como podemos apreciar en la tabla anterior, no existen diferencias significativas en cuanto a la edad y sexo en los grupos de estudio.

Del mismo modo tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los parámetros antropométricos entre ambos grupos de estudio como se observa en la tabla 13.

Tabla 13. Descripción de parámetros antropométricos

Parámetro	Casos <small>media\pmSD (rango)</small>	Controles <small>media\pmSD (rango)</small>	p
Peso (Kg)	$70,9 \pm 15,9$ (42-101)	$74,7 \pm 13,5$ (48-103)	0,357
Talla (m)	$1,65 \pm 0,09$ (1,41-1,87)	$1,67 \pm 0,1$ (1,45-1,85)	0,191
IMC (Kg/m ²)	$26,3 \pm 2,9$	$25,9 \pm 3,2$ (18,6-29,9)	0,391
P.Abd. (cm)	$89,6 \pm 9,3$	$88,7 \pm 9,4$	0,546

IMC: Índice de masa corporal. P. Abd: Perímetro abdominal. p: Nivel de significación estadística.

Con respecto a los pacientes con APs, el tiempo medio de enfermedad fue de 11±7,8 años. De ellos 25 (31%) tenían afectación axial, 4(5%) periférica y 51 (64%) mixta. Treinta (37,5%) fueron HLA-B27 positivos y 5 (6,3%) padecieron al menos 1 episodio de uveítis. Los parámetros clínicos de actividad de la enfermedad fueron los siguientes: NAD 2,8±3,9 (0-16); NAT 1,4±2,6 (0-16); DAS28 2,1±1,6 (0-5,47); VGP 39,6±20,1 (0-90) mm y BASDAI 3,3±2,4 (0-9).

Se evidenció una gran variabilidad en los valores de los parámetros inflamatorios evaluados con rangos muy amplios entre mínimos y máximos. (Tabla 14)

Como podemos apreciar en la tabla 14, hubo diferencias estadísticamente significativas en los parámetros inflamatorios entre ambos grupos. Mencionar que para los controles sanos no procede VSG/PCR anual, al carecer de seguimiento previo a la inclusión del estudio.

En el caso del TNF- α , el laboratorio de referencia (Balagué Center) considera patológico valores séricos superiores a 16pg/mL: siete (8,8%) pacientes con APs y ningún (0%) control tuvieron niveles superiores a dicho valor.

Tabla 14. Parámetros inflamatorios

Parámetros	Casos media±SD (rango)	Controles media±SD (rango)	p
VSG	15,7±17,9 (1-92)	8,8±7,7 (1-41)	0,002
VSG anual	15,8±14,4 (2-65)	-----	np
PCR	0,39±0,52 (0,02-3,7)	0,22±0,28 (0,01-1,62)	0,008
PCR anual	0,46±0,72 (0,05-5,21)	-----	np
SAA	12,7±32,5 (0,7-200)	4,2±5,6 (0,7-42,7)	0,024
TNF- α	7 (8,8%)	0 (0%)	0,014

VSG: Velocidad de sedimentación globular 1ª hora, valor al momento de realizar el estudio. (mm/ 1ª H)

VSG anual: Velocidad de sedimentación globular 1ª hora, promedio de los valores obtenidos en el último año. (mm/ 1ªH)

PCR: Proteína C reactiva al momento de realizar el estudio. (mg/dl)

PCR anual: Proteína C reactiva, promedio de los valores obtenidos en el último año. (mg/dl)

SAA: Proteína amiloide sérica A. (VN < 6,5 mg/L)

TNF- α : Factor de necrosis tumoral alfa (VN < 16pg/mL)

np: no procede

El perfil lipídico obtenido en ambos grupos los podemos ver en la tabla 15.

No hubo diferencias estadísticamente significativas en los parámetros del perfil lipídico entre ambos grupos, excepto para los niveles de LDL-C que fueron mayores para los controles sanos.

Tabla 15. Perfil lipídico

Parámetro	Casos media±SD (rango)	Controles media±SD (rango)	p
CT	190,3±33,2 (98-240)	184,3±25,3 (119-233)	0,259
HDL-C	54,2±14 (29-101)	58±16,9 (26-112)	0,110
LDL-C	106,5±22,3 (38-165)	113,4±20,1 (55-144)	0,044
TG	103±36 (48-155)	93,9±33,4 (32-150)	0,067
CT/HDL-C	3,7±1 (2,1-7,8)	3,7±1,2 (1,9-7)	0,943
Apo-A1	146±22 (109-210)	143,8±20,7 (93-208)	0,489
Apo-B	85±18,5(45-125)	86,2±21,8 (50-149)	0,702
Apo-B/Apo-A1	0,59±0,16 (0,26-1,2)	0,59±0,16 (0,32-1,1)	0,877

CT: colesterol total (mg/dl) HDL-C: lipoproteína de alta densidad (mg/dl) LDL-C: lipoproteína de baja densidad (mg/dl)
 TG: triglicéridos (mg/dl) CT/HDL-C: índice aterogénico, ratio colesterol total y lipoproteína de alta densidad
 Apo-A1: Apolipoproteína A1 (mg/dl) Apo-B: Apolipoproteína B (mg/dl) Apo-B/Apo-A1: Ratio Apo-B y Apo-A1

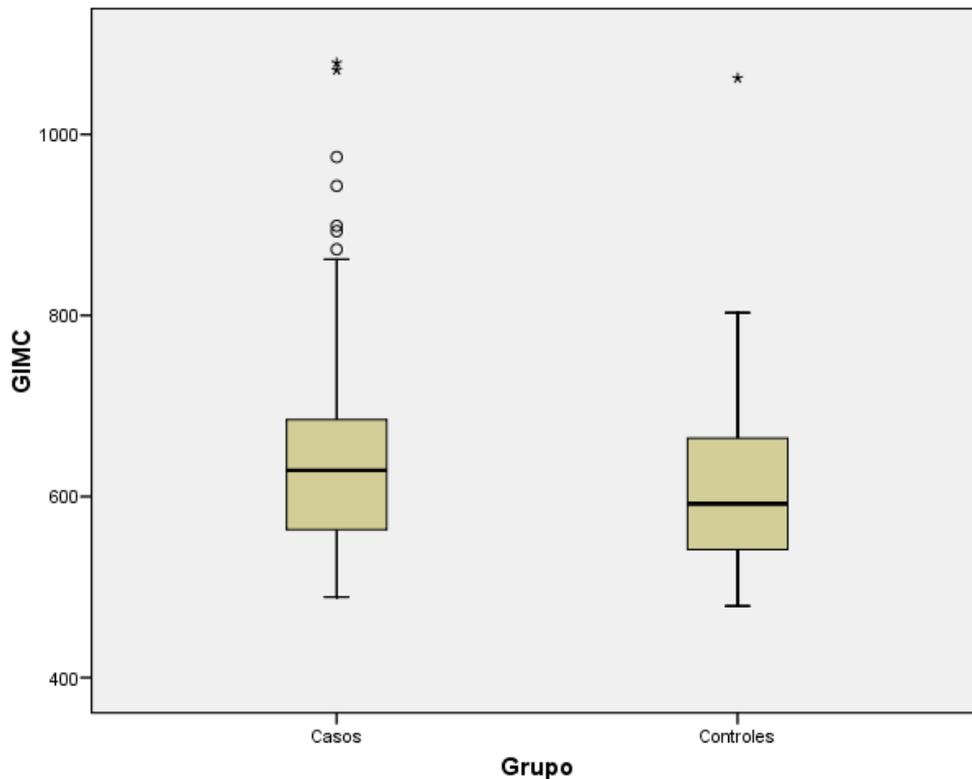
IV.2. Grosor de la íntima media carotídea

En la valoración del GIMC mediante ecografía en modo B, tras comparar las medias mediante el test estadístico T de Student, se obtuvo una diferencia significativa a favor de los pacientes con APs que presentaron un mayor GIMC en comparación con los controles 656 ± 130 vs. 619 ± 98 μm respectivamente; $p = 0,044$. (Tabla 16 y Figura 9)

Tabla 16. Grosor de la íntima media carotídea

GIMC	Nº pacientes	Media (μm)	Desviación típica	Sig. Bilateral
Casos	80	656,71	130,6	P=0,044
Controles	80	619,49	98,6	

Figura 9. Grosor de la íntima media carotídea



GIMC: Grosor de la íntima media carotídea

Diagrama de cajas para la representación gráfica de las diferencias en el GIMC entre ambos grupos. La barra central de cada caja representa la media.

IV.3. Asociación entre el grosor de la íntima media carotídea y los parámetros inflamatorios

Las asociaciones con tamaño muestral “N” de 80 hacen referencia al grupo de pacientes con APs y el “N” de 160 al total de la población de estudio (pacientes y controles). Cabe destacar la existencia de asociación entre los niveles de PCR anual y el GIMC en los pacientes con APs ($r = 0,248$; $p = 0,027$), sin haberse encontrado asociación con el resto de los parámetros inflamatorios estudiados. (Tabla 17)

Tabla 17. Matriz de coeficientes de asociación entre GIMC y parámetros inflamatorios

		GIMC	PCR	PCR anual	VSG	VSG anual	SAA	Ferritina
GIMC	Correlación de Pearson	1						
	Sig. (bilateral)							
	N	160						
PCR	Correlación de Pearson	,132	1					
	Sig. (bilateral)	,097						
	N	160	160					
PCR anual	Correlación de Pearson	,248*	,809**	1				
	Sig. (bilateral)	,027	,000					
	N	80	80	80				
VSG	Correlación de Pearson	,065	,511**	,403**	1			
	Sig. (bilateral)	,417	,000	,000				
	N	160	160	80	160			
VSG anual	Correlación de Pearson	,070	,610**	,552**	,946**	1		
	Sig. (bilateral)	,537	,000	,000	,000			
	N	80	80	80	80	80		
SAA	Correlación de Pearson	-,012	,308**	,204	,358**	,287**	1	
	Sig. (bilateral)	,884	,000	,070	,000	,010		
	N	160	160	80	160	80	160	
Ferritina	Correlación de Pearson	,063	-,002	,173	-,165*	-,083	-,111	1
	Sig. (bilateral)	,429	,977	,125	,037	,466	,162	
	N	160	160	80	160	80	160	160

* La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral) ** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral)

VSG: Velocidad de sedimentación globular 1ª hora, valor al momento de realizar el estudio. (mm/ 1ª H) VSG anual: Velocidad de sedimentación globular 1ª hora, promedio de los valores obtenidos en el último año. (mm/ 1ªH) PCR: Proteína C reactiva al momento de realizar el estudio. (mg/dl) PCR anual: Proteína C reactiva, promedio de los valores obtenidos en el último año. (mg/dl) SAA: Proteína amiloide sérica A. (VN < 6,5 mg/L) TNF- α : Factor de necrosis tumoral alfa (VN < 16pg/mL) GIMC: Grosor de la íntima media carotídea

IV.3.1. Asociación entre el grosor de la íntima media carotídea y los niveles de PCR anual

La asociación entre los niveles de PCR anual y el GIMC se estudió mediante el análisis de regresión lineal detallado a continuación. (Tabla 18)

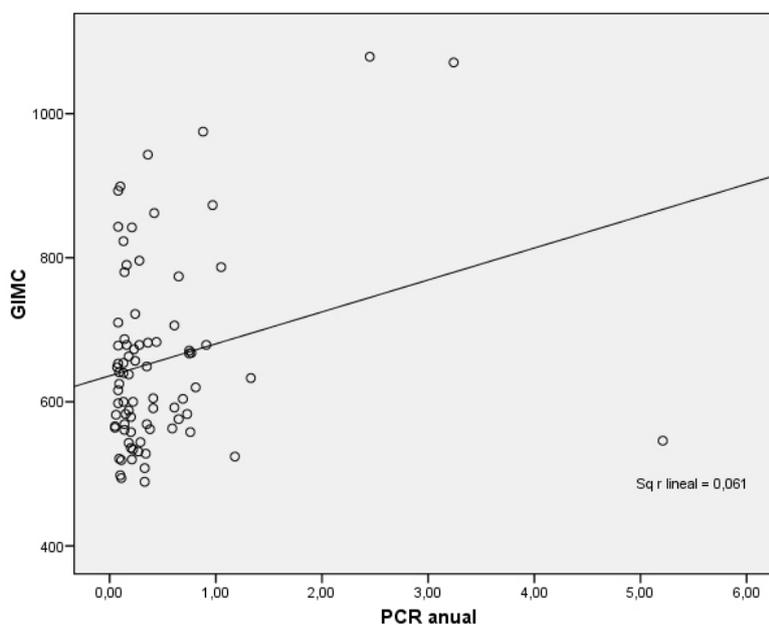
Tabla 18. Coeficientes del modelo de regresión lineal simple

Modelo		Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.
		B	Error típ.	Beta	B	Error típ.
1	(Constante)	636,143	16,904		37,633	,000
	PCR anual	44,342	19,634	,248	2,258	,027

Variable dependiente: GIMC PCR anual: Proteína C reactiva, promedio de los valores obtenidos en el último año (mg/dl)

En el siguiente diagrama de dispersión se recoge la relación entre el GIMC y los niveles de PCR anual en los pacientes con APs. Esta relación fue estadísticamente significativa por lo que se realizó un análisis de regresión lineal simple que evidenció que por cada incremento de 1mg/dl en los niveles de la PCR anual se produce un incremento de 44,34 um en el GIMC en los pacientes con APs. (Figura 10)

Figura 10. Asociación entre GIMC y PCR anual

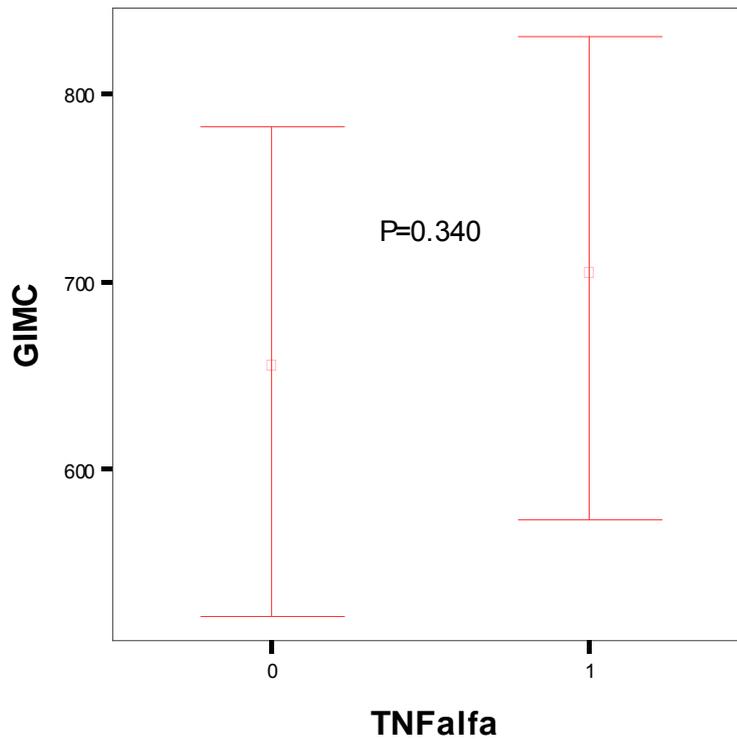


PCR anual: Proteína C reactiva, promedio de los valores obtenidos en el último año (mg/dl) GIMC: Grosor de la íntima media carotídea

IV.3.2. Asociación entre el grosor de la íntima media carotídea y el factor de necrosis tumoral alfa

No se encontró asociación entre el GIMC y los niveles séricos del TNF- α , como se puede observar en el diagrama de barras de error (los puntos representan las medias) de los grosores de la íntima media carotídea según el TNF- α estuviera alterado "1" o no "0". (Figura 11)

Figura 11. Diagrama de barras - Asociación entre GIMC vs. TNF- α



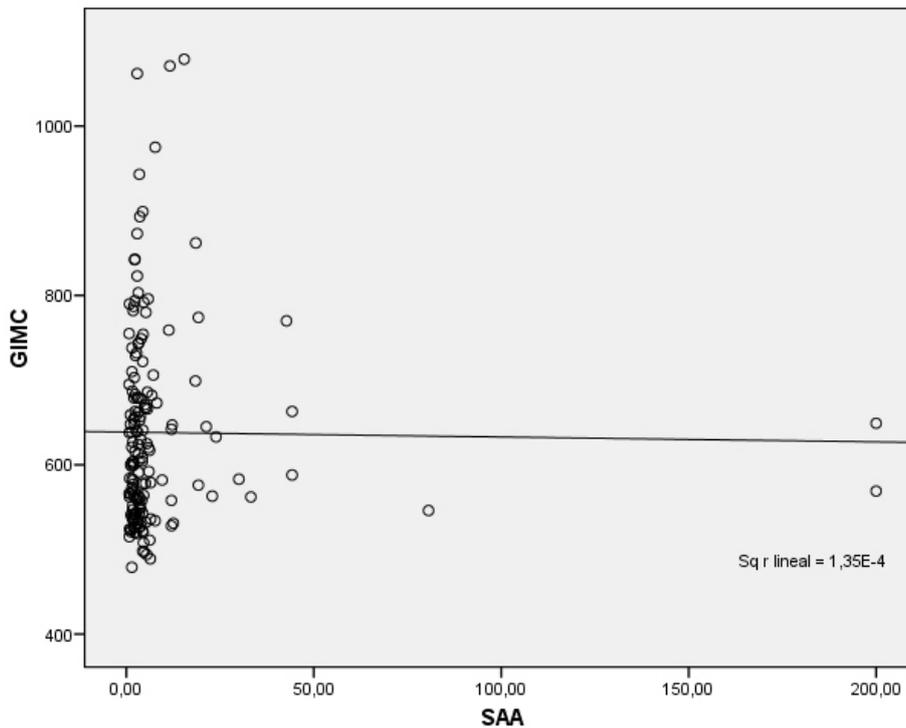
GIMC: Grosor de la íntima media carotídea.

TNF- α : "0" valores normales y "1" valores patológicos aumentados

IV.3.3. Asociación entre el grosor de la íntima media carotídea y la proteína amiloide sérica A

No se encontró una asociación significativa entre el GIMC y los niveles de la SAA por lo que no se procedió a realizar un análisis de regresión lineal simple. (Figura 12) La pendiente de la regla de ajuste es próxima a cero; es decir, por más que aumenten los niveles de SAA, el GIMC permanece constante. Destacar que la mayoría de paciente tenía niveles de SAA próximos a cero lo cual resta validez al ajuste.

Figura 12. Diagrama de dispersión - Asociación entre GIMC y SAA en APs



GIMC: Grosor de la íntima media carotídea. SAA: Proteína amiloide sérica A

IV.4. Asociación entre el Grosor de íntima media carotídea y parámetros de perfil lipídico

En la población global estudiada (pacientes y controles) existió una asociación estadísticamente significativa entre los parámetros del perfil lipídico y el GIMC, a excepción del HDL-C y Apo-A1 (Tabla 19).

Tabla 19. Matriz de los coeficientes de asociación entre el GIMC y perfil lipídico

		GIMC	CT	TG	HDL-C	LDL-C	CT/HDL-C	APO-A1	APO-B	APO-B/APO-A1
GIMC	C. de Pearson	1								
	Sig. (bilateral)									
	N	160								
CT	C. de Pearson	,233**	1							
	Sig. (bilateral)	,003								
	N	160	160							
TG	C. de Pearson	,229**	,217**	1						
	Sig. (bilateral)	,004	,006							
	N	160	160	160						
HDL-C	C. de Pearson	-,148	,163*	-,372**	1					
	Sig. (bilateral)	,062	,040	,000						
	N	160	160	160	160					
LDL-C	C. de Pearson	,168*	,734**	,226**	,021	1				
	Sig. (bilateral)	,034	,000	,004	,791					
	N	160	160	160	160	160				
CT/HDL-C	C. de Pearson	,309**	,357**	,510**	-,707**	,459**	1			
	Sig. (bilateral)	,000	,000	,000	,000	,000				
	N	160	160	160	160	160	160			
APO-A1	C. de Pearson	-,010	,315**	-,041	,624**	,064	-,401**	1		
	Sig. (bilateral)	,901	,000	,607	,000	,418	,000			
	N	160	160	160	160	160	160	160		
APO-B	C. de Pearson	,394**	,581**	,333**	-,126	,611**	,557**	,086	1	
	Sig. (bilateral)	,000	,000	,000	,112	,000	,000	,280		
	N	160	160	160	160	160	160	160	160	
APO-B/APO-A1	C. de Pearson	,375**	,358**	,337**	-,436**	,476**	,726**	-,440**	,795**	1
	Sig. (bilateral)	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	
	N	160	160	160	160	160	160	160	160	160

CT: colesterol total (mg/dl) HDL-C: lipoproteína de alta densidad (mg/dl) LDL-C: lipoproteína de baja densidad (mg/dl)

TG: triglicéridos (mg/dl) CT/HDL-C: índice aterogénico, ratio colesterol total y lipoproteína de alta densidad GIMC: Grosor de íntima media carotídea

Apo-A1: Apolipoproteína A1 (mg/dl) Apo-B: Apolipoproteína B (mg/dl) Apo-B/Apo-A1: Ratio Apo-B y Apo-A1

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

* La correlación es significante al nivel 0,05 (bilateral).

En las matrices siguientes se desglosan los comportamientos de estas variables al considerar cada grupo por separado.

Como puede observarse, se encontró asociación significativa entre el GIMC y los parámetros del perfil lipídico en los pacientes con APs, salvo para TG, HDL-C y Apo-A1.

(Tabla 20)

Tabla 20. Matriz de los coeficientes de asociación entre el GIMC y perfil lipídico en APs

		GIMC	CT	TG	HDL-C	LDL-C	CT/HDL-C	APO-A1	APO-B	APO-B/AP O-A1
GIMC	C. de Pearson	1								
	Sig. (bilateral)									
	N	80								
CT	C. de Pearson	,319**	1							
	Sig. (bilateral)	,004								
	N	80	80							
TG	C. de Pearson	,083	,150	1						
	Sig. (bilateral)	,462	,185							
	N	80	80	80						
HDL-C	C. de Pearson	-,098	,287**	-,312**	1					
	Sig. (bilateral)	,389	,010	,005						
	N	80	80	80	80					
LDL-C	C. de Pearson	,258*	,826**	,099	,060	1				
	Sig. (bilateral)	,021	,000	,383	,597					
	N	80	80	80	80	80				
CT/HDL-C	C. de Pearson	,336**	,423**	,378**	-,688**	,467**	1			
	Sig. (bilateral)	,002	,000	,001	,000	,000				
	N	80	80	80	80	80	80			
APO-A1	C. de Pearson	-,045	,358**	,005	,792**	,080	-,466**	1		
	Sig. (bilateral)	,689	,001	,968	,000	,479	,000			
	N	80	80	80	80	80	80	80		
APO-B	C. de Pearson	,362**	,771**	,172	-,083	,778**	,579**	-,005	1	
	Sig. (bilateral)	,001	,000	,127	,464	,000	,000	,962		
	N	80	80	80	80	80	80	80	80	
APO-B/APO-A1	C. de Pearson	,354**	,447**	,168	-,483**	,564**	,745**	-,519**	,797**	1
	Sig. (bilateral)	,001	,000	,135	,000	,000	,000	,000	,000	
	N	80	80	80	80	80	80	80	80	80

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

* La correlación es significante al nivel 0,05 (bilateral).

CT: colesterol total (mg/dl) HDL-C: lipoproteína de alta densidad (mg/dl) LDL-C: lipoproteína de baja densidad (mg/dl)
 TG: triglicéridos (mg/dl) CT/HDL-C: índice aterogénico, ratio colesterol total y lipoproteína de alta densidad GIMC: Grosor de íntima
 media carotídea Apo-A1: Apolipoproteína A1 (mg/dl) Apo-B: Apolipoproteína B (mg/dl) Apo-B/Apo-A1: Ratio Apo-B y Apo-A1

Al considerar sólo al grupo control, se detectó una asociación significativa entre el GIMC y todos los parámetros del perfil lipídico, excepto CT, HDL-C, LDL-C y Apo-A1. (Tabla 21)

Tabla 21. Matriz de los coeficientes de asociación entre GIMC y perfil lipídico en controles

		GIMC	CT	TG	HDL-C	LDL-C	CT/HDL-C	APO-A1	APO-B	APO-B/APO-A1
GIMC	C. de Pearson	1								
	Sig. (bilateral)									
	N	80								
CT	C. de Pearson	,062	1							
	Sig. (bilateral)	,584								
	N	80	80	80						
TG	C. de Pearson	,390**	,284*	1						
	Sig. (bilateral)	,000	,011							
	N	80	80	80						
HDL-C	C. de Pearson	-,174	,069	-,406**	1					
	Sig. (bilateral)	,123	,543	,000						
	N	80	80	80	80					
LDL-C	C. de Pearson	,114	,675**	,434**	-,053	1				
	Sig. (bilateral)	,315	,000	,000	,640					
	N	80	80	80	80	80				
CT/HDL-C	C. de Pearson	,298**	,294**	,651**	-,735**	,464**	1			
	Sig. (bilateral)	,007	,008	,000	,000	,000				
	N	80	80	80	80	80	80			
APO-A1	C. de Pearson	,018	,251*	-,110	,510**	,067	-,340**	1		
	Sig. (bilateral)	,872	,025	,333	,000	,554	,002			
	N	80	80	80	80	80	80	80		
APO-B	C. de Pearson	,473**	,412**	,493**	-,165	,471**	,541**	,174	1	
	Sig. (bilateral)	,000	,000	,000	,143	,000	,000	,124		
	N	80	80	80	80	80	80	80	80	
APO-B/APO-A1	C. de Pearson	,429**	,259*	,520**	-,409**	,390**	,708**	-,358**	,797**	1
	Sig. (bilateral)	,000	,020	,000	,000	,000	,000	,001	,000	
	N	80	80	80	80	80	80	80	80	80

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

* La correlación es significante al nivel 0,05 (bilateral).

GIMC: Grosor de íntima media carotídea CT: colesterol total (mg/dl) HDL-C: lipoproteína de alta densidad (mg/dl) LDL-C: lipoproteína de baja densidad (mg/dl) TG: triglicéridos (mg/dl) CT/HDL-C: índice aterogénico, ratio colesterol total y lipoproteína de alta densidad Apo-A1: Apolipoproteína A1 (mg/dl) Apo-B: Apolipoproteína B (mg/dl) Apo-B/Apo-A1: Ratio Apo-B y Apo-A1

Una vez analizado el comportamiento de los parámetros del perfil lipídico y su influencia en el GIMC con los estudios previos de regresión lineal simple, se procedió a realizar un modelo de regresión lineal múltiple para el ajuste de todas las variables predictoras (incluida la pertenencia a un grupo de estudio u otro) sobre esta primera variable (GIMC).

Como podemos observar en la tabla 22, la única variable que se asoció a un mayor GIMC fue la pertenencia al grupo de APs, en este sentido los pacientes con APs presentaron un promedio de 32 μ m en el GIMC superior a la media obtenida en los controles ($p = 0,095$).

Al trabajar en regresión lineal múltiple se considera significativo una $p < 0,10$.

Tabla 22. Test de regresión lineal múltiple – GIMC y perfil lipídico

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.
	B	Error típ.	Beta	B	Error típ.
1 (Constantes)	391,602	124,936		3,134	,002
CT	,156	,549	,038	,284	,777
TG	,150	,301	,044	,499	,619
HDL-C	,346	1,140	,046	,304	,762
LDL-C	-,770	,684	-,141	-1,125	,263
CT/HDL-C	14,556	18,320	,140	,795	,428
APO-A1	,493	,867	,090	,569	,570
APO-B	1,103	1,213	,191	,910	,365
APOB/APOA1	160,274	169,085	,223	,948	,345
Grupo	-32,075	19,102	-,138	-1,679	,095

GIMC: Grosor de íntima media carotídea. CT: colesterol total (mg/dl) HDL-C: lipoproteína de alta densidad (mg/dl) LDL-C: lipoproteína de baja densidad (mg/dl) TG: triglicéridos (mg/dl) CT/HDL-C: índice aterogénico, ratio colesterol total y lipoproteína de alta densidad GIMC: Grosor de íntima media carotídea Apo-A1: Apolipoproteína A1 (mg/dl) Apo-B: Apolipoproteína B (mg/dl) Apo-B/Apo-A1: Ratio Apo-B y Apo-A1

IV.5. Asociación entre el Grosor de la íntima media carotídea y SCORE

IV.5.1. Asociación entre el Grosor de la íntima media carotídea y SCORE en la población global de estudio

En la tabla 23 abajo indicada se muestra la asociación entre el GIMC y la estratificación del riesgo cardiovascular en base a la tabla SCORE calibrada para España (2 categorías) en el total de la población estudiada (pacientes y controles).

La población global se estratifica en 2 grupos, el grupo 1 incluyó aquellos individuos con un SCORE <5% (bajo-intermedio riesgo CV) y el grupo 2 a aquéllos con un SCORE \geq 5% (alto-muy alto riesgo CV). Como puede observarse tanto en la tabla 23 como en la figura 13 los individuos del grupo 2 presentaron un mayor GIMC que el grupo 1 (768 \pm 126 vs. 626 \pm 109 μ m; p = 0,000).

Tabla 23. Asociación entre GIMC y SCORE

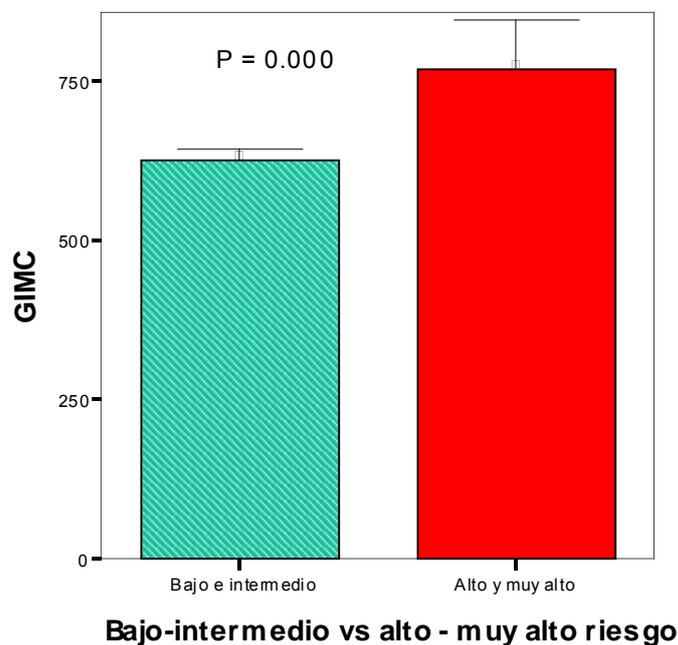
	Riesgo Cardiovascular en función del SCORE	N	Media	Desviación típ.	p
GIMC	1	147	626,57	109,162	0,000
	2	13	768,46	126,403	

Estratificación del riesgo CV en base al SCORE: "1" Bajo e intermedio "2" Alto y muy alto

GIMC: Grosor de la íntima media carotídea (μ m)

En el siguiente diagrama de barras (Figura 13) se expresan las diferencias presentes en el GIMC en función de la estratificación del riesgo CV en base al SCORE. Las barras de error representan la desviación típica de la media.

Figura 13. Asociación entre GIMC y SCORE



GIMC: Grosor de la íntima media carotídea

IV.5.2. Asociación entre el Grosor de la íntima media carotídea y SCORE en pacientes con artritis psoriásica

Al analizar el GIMC y el riesgo CV valorado mediante el SCORE calibrado para España en el grupo de APs, se observaron diferencias significativas (Tabla 24 y figura 14). Los pacientes con un riesgo CV alto-muy alto (grupo 2) tuvieron un mayor GIMC en comparación con los de riesgo CV bajo-intermedio (grupo 1). [780±147 vs. 641±120 µm; p = 0,002]

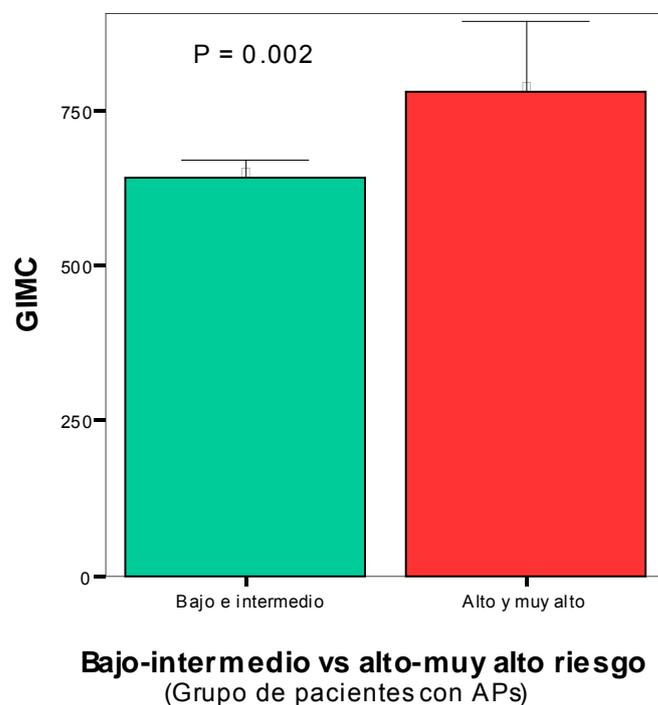
Tabla 24. Asociación entre GIMC y SCORE en APs

	Riesgo Cardiovascular en función del SCORE	N	Media	Desviación tít.	p
GIMC	1	71	641,08	120,689	0,002
	2	9	780,00	147,669	

Estratificación del riesgo CV en base al SCORE: "1" Bajo e intermedio "2" Alto y muy alto

GIMC: Grosor de la íntima media carotídea.

Figura 14. Asociación entre GIMC y SCORE en APs



GIMC: Grosor de la íntima media carotídea.

IV.5.3. Asociación entre el Grosor de la íntima media carotídea y SCORE en controles

Con respecto al análisis en el grupo control, se observaron diferencias significativas (Tabla 25 y figura 15). Los controles con un riesgo CV alto-muy alto (grupo 2) tuvieron un mayor GIMC en comparación con los de riesgo CV bajo-intermedio (grupo 1). [742±66 vs. 613±96 μm ; $p = 0,010$]

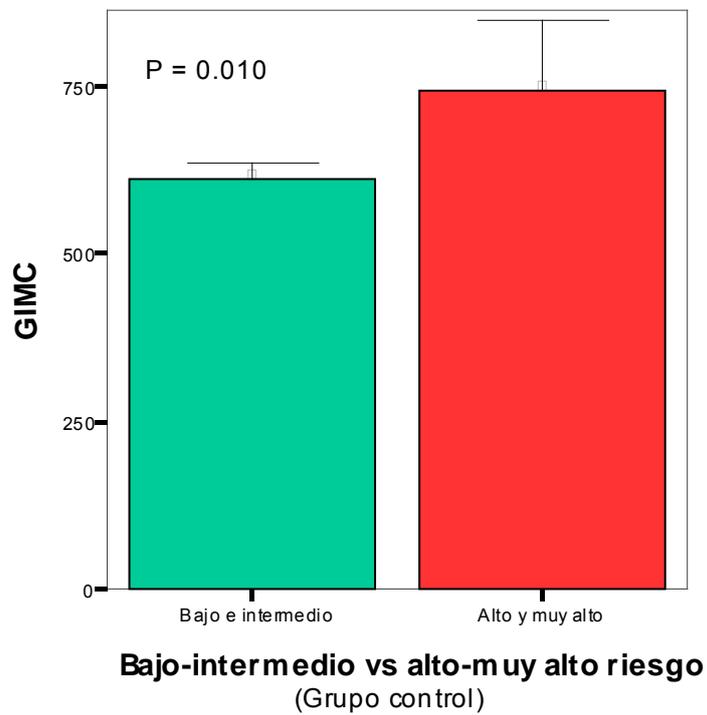
Tabla 25. Asociación entre GIMC y SCORE en controles

Riesgo Cardiovascular en función del SCORE	N	Media	Desviación típ.	p
GIMC 1	76	613,01	96,003	0,010
GIMC 2	4	742,50	66,806	

Estratificación del riesgo CV en base al SCORE: "1" Bajo e intermedio "2" Alto y muy alto

GIMC: Grosor de la íntima media carotídea

Figura 15. Asociación entre GIMC y SCORE en controles



GIMC: Grosor de la íntima media carotídea

IV.6. Presencia de placas carotídeas en la población global de estudio

Con respecto a la presencia de placas valoradas mediante ecografía carotídea, tras la aplicación del test de Chi cuadrado, no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,175$) entre ambos grupos. (Tabla 26)

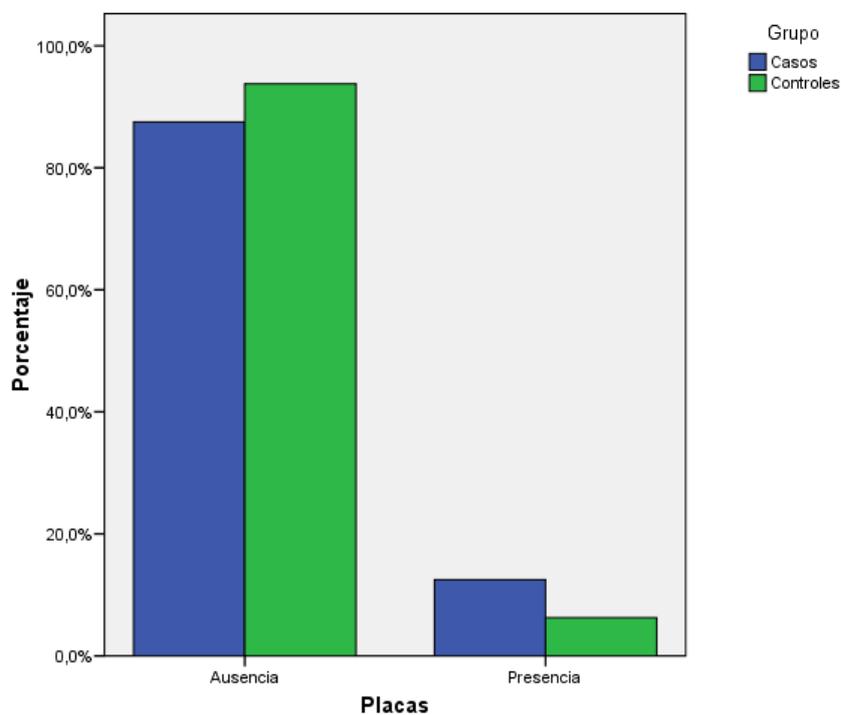
Tabla 26. Presencia de placas

Valoración de placas mediante ecografía carotídea

			Grupo		Total
			Casos	Controles	
Placas	No	Recuento	70	75	145
		% Placas	87,5%	94,0%	
	Si	Recuento	10	5	15
		% Placas	12,5%	6,0%	
Total	Recuento	80	80	160	
	% Placas	100,0%	100,0%		

En la figura 16 se observa la ausencia de significación estadística entre la presencia de placas y el grupo considerado.

Figura 16. Diagrama de barras – Presencia de placas y grupo de estudio



IV.7. Asociación entre presencia de placas y parámetros inflamatorios

IV.7.1. Asociación entre presencia de placas y parámetros inflamatorios en la población global

Se analizó el comportamiento de los distintos parámetros inflamatorios en función de que el sujeto presentara placa de ateroma en las carótidas codificado como "1" ó ausencia de la misma como "0". Para este análisis se consideró el global de la muestra y se observó que debido a la gran variabilidad en los valores de los parámetros se perdía la significación estadística en las diferencias. (Tabla 27)

Tabla 27. Asociación entre presencia de placas y parámetros inflamatorios en población global

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
									Superior	Inferior
PCR	Se han asumido varianzas iguales	,066	,798	-1,276	158	,204	-,14864	,11649	-,37873	,08144
	No se han asumido varianzas iguales			-1,467	18,339	,159	-,14864	,10133	-,36125	,06397
PCR anual	Se han asumido varianzas iguales	6,087	,016	-1,760	78	,082	-,42871	,24353	-,91355	,05612
	No se han asumido varianzas iguales			-1,195	9,914	,260	-,42871	,35870	-1,22888	,37145
VSG	Se han asumido varianzas iguales	6,961	,009	-2,233	158	,027	-8,485	3,800	-15,991	-,979
	No se han asumido varianzas iguales			-1,600	15,290	,130	-8,485	5,302	-19,768	2,798
VSG anual	Se han asumido varianzas iguales	4,691	,033	-1,280	78	,204	-6,243	4,876	-15,951	3,465
	No se han asumido varianzas iguales			-,954	10,200	,362	-6,243	6,546	-20,791	8,305
SAA	Se han asumido varianzas iguales	1,334	,250	,555	158	,580	3,56462	6,42393	-9,12324	16,25248
	No se han asumido varianzas iguales			1,551	137,371	,123	3,56462	2,29881	-,98102	8,11026
Ferritina	Se han asumido varianzas iguales	,031	,860	-,611	158	,542	-14,651	23,988	-62,030	32,729
	No se han asumido varianzas iguales			-,571	16,551	,576	-14,651	25,664	-68,909	39,607

VSG: Velocidad de sedimentación globular 1ª hora, valor al momento de realizar el estudio. (mm/ 1ª H) VSG anual: Velocidad de sedimentación globular 1ª hora, promedio de los valores obtenidos en el último año. (mm/ 1ªH) PCR: Proteína C reactiva al momento de realizar el estudio. (mg/dl) PCR anual: Proteína C reactiva, promedio de los valores obtenidos en el último año. (mg/dl) SAA: Proteína amiloide sérica A. (VN < 6,5 mg/L)

IV.7.2. Asociación entre presencia de placas y factor de necrosis tumoral alfa en la población global

Al igual que en el apartado anterior, no se encontró asociación significativa entre los niveles de TNF- α y la presencia de placas (Test exacto Fisher, $p = 0,50$). En este caso, los valores del TNF- α se codificaron como "0" valores normales y "1" valores patológicos. (Tabla 28)

Tabla 28. Asociación entre presencia de placas y TNF- α

			TNF- α		Total
			0	1	
Placas	0	Recuento	139	6	145
		% de Placas	95,9%	4,1%	100,0%
	1	Recuento	14	1	15
		% de Placas	93,3%	6,7%	100,0%
Total		Recuento	153	7	160
		% de Placas	95,6%	4,4%	100,0%

Presencia de placas: "0" Ausencia y "1" Presencia

TNF- α : "0" valores normales y "1" valores patológicos aumentados

IV.7.3. Asociación entre presencia de placas y parámetros inflamatorios en pacientes con artritis psoriásica

De modo similar, cuando se seleccionó sólo al grupo de pacientes con APs, se observó que debido a la gran variabilidad en los valores de los parámetros se perdía la significación estadística en las diferencias. (Tabla 29)

Tabla 29. Asociación entre presencia de placas y parámetros inflamatorios en APs

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	Gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
									Superior	Inferior
PCR	Se han asumido varianzas iguales	,031	,861	-,609	78	,544	-,10786	,17717	-,46058	,24486
	No se han asumido varianzas iguales			-,721	13,395	,483	-,10786	,14959	-,43006	,21435
PCR anual	Se han asumido varianzas iguales	6,087	,016	-1,760	78	,082	-,42871	,24353	-,91355	,05612
	No se han asumido varianzas iguales			-1,195	9,914	,260	-,42871	,35870	-1,22888	,37145
VSG	Se han asumido varianzas iguales	3,337	,072	-1,133	78	,261	-6,857	6,051	-18,904	5,189
	No se han asumido varianzas iguales			-,885	10,371	,396	-6,857	7,750	-24,042	10,328
VSG anual	Se han asumido varianzas iguales	4,691	,033	-1,280	78	,204	-6,243	4,876	-15,951	3,465
	No se han asumido varianzas iguales			-,954	10,200	,362	-6,243	6,546	-20,791	8,305
SAA	Se han asumido varianzas iguales	1,788	,185	,702	78	,485	7,74229	11,02298	-14,20277	29,68734
	No se han asumido varianzas iguales			1,768	77,938	,081	7,74229	4,37847	-,97468	16,45925
Ferritina	Se han asumido varianzas iguales	,955	,331	-1,307	78	,195	-37,543	28,729	-94,737	19,651
	No se han asumido varianzas iguales			-1,015	10,352	,333	-37,543	36,984	-119,570	44,484

VSG: Velocidad de sedimentación globular 1ª hora, valor al momento de realizar el estudio. (mm/ 1ª H) VSG anual: Velocidad de sedimentación globular 1ª hora, promedio de los valores obtenidos en el último año. (mm/ 1ªH) PCR: Proteína C reactiva al momento de realizar el estudio. (mg/dl) PCR anual: Proteína C reactiva, promedio de los valores obtenidos en el último año. (mg/dl) SAA: Proteína amiloide sérica A. (VN < 6,5 mg/L)

IV.7.4. Asociación entre presencia de placas y TNF- α en pacientes con artritis psoriásica

Al igual que en el apartado anterior, en el grupo de pacientes con APs no se encontró asociación significativa entre los niveles de TNF- α y la presencia de placas (Test exacto Fisher; $p = 1$). (Tabla 30)

Tabla 30. Asociación entre presencia de placas y TNF- α en APs

			TNF- α		Total
			0	1	
Placas	0	Recuento	64	6	70
		% de Placas	91,4%	8,6%	100,0%
	1	Recuento	9	1	10
		% de Placas	90,0%	10,0%	100,0%
Total	Recuento		73	7	80
	% de Placas		91,3%	8,8%	100,0%

Presencia de placas: "0" ausencia y "1" presencia
 TNF- α : "0" valores normales y "1" valores patológicos aumentados

IV.8. Asociación entre presencia de placas y perfil lipídico

IV.8.1. Asociación entre presencia de placas y perfil lipídico en la población global

No se encontró asociación entre la presencia de placas y el perfil lipídico en la población general como se muestra en la tabla 31. Cabe mencionar que los niveles de colesterol total y triglicéridos tuvieron cierta tendencia a la significación estadística aunque no la alcanzaran.

Tabla 31. Asociación entre presencia de placas y perfil lipídico en población global

	Placas	N	Media	Desviación típ.	p
CT	0	145	186,45	28,257	0,0548
	1	15	191,13	32,809	
TG	0	145	97,12	34,110	0,053
	1	15	115,07	31,565	
HDL-C	0	145	56,43	15,249	0,575
	1	15	53,47	19,420	
LDL-C	0	145	110,46	21,976	0,349
	1	15	105,00	15,038	
CT/HDL-C	0	145	3,674	1,0333	0,291
	1	15	4,183	1,7707	
APO-A1	0	145	145,12	21,406	0,716
	1	15	143,00	22,049	
APO-B	0	145	85,10	20,160	0,305
	1	15	90,73	20,443	
APO-B/APO-A1	0	145	,5917	,15832	0,196
	1	15	,6487	,19577	

CT: colesterol total (mg/dl) HDL-C: lipoproteína de alta densidad (mg/dl) LDL-C: lipoproteína de baja densidad (mg/dl) TG: triglicéridos (mg/dl) CT/HDL-C: índice aterogénico, ratio colesterol total y lipoproteína de alta densidad Apo-A1: Apolipoproteína A1 (mg/dl) Apo-B: Apolipoproteína B (mg/dl) Apo-B/Apo-A1: Ratio Apo-B y Apo-A1 Presencia de placas: "0" ausencia y "1" presencia

IV.8.2 Asociación entre presencia de placas y perfil lipídico en pacientes con artritis psoriásica

Al igual que en el caso anterior, al considerar sólo al grupo de pacientes con APs, no se encontraron diferencias significativas al correlacionar la presencia de placas carotídeas y los parámetros del perfil lipídico. (Tabla 32)

Tabla 32. Asociación entre presencia de placas y perfil lipídico en APs

	Placas	N	Media	Desviación típ.	p
CT	0	70	188,20	31,656	0,352
	1	10	198,20	31,308	
TG	0	70	101,57	34,112	0,136
	1	10	119,00	35,318	
HDL-C	0	70	54,71	13,254	0,366
	1	10	50,40	19,045	
LDL-C	0	70	106,69	22,916	0,876
	1	10	105,50	18,131	
CT/HDL-C	0	70	3,615	,9598	0,161
	1	10	4,420	1,6390	
APO-A1	0	70	146,30	22,105	0,832
	1	10	144,70	23,711	
APO-B	0	70	84,24	18,682	0,329
	1	10	90,40	17,277	
APO-B/APO-A1	0	70	,5884	,15778	0,339
	1	10	,6410	,18847	

CT: colesterol total (mg/dl) HDL-C: lipoproteína de alta densidad (mg/dl) LDL-C: lipoproteína de baja densidad (mg/dl) TG: triglicéridos (mg/dl) CT/HDL-C: índice aterogénico, ratio colesterol total y lipoproteína de alta densidad GIMC: Grosor de íntima media carotídea Apo-A1: Apolipoproteína A1 (mg/dl) Apo-B: Apolipoproteína B (mg/dl) Apo-B/Apo-A1: Ratio Apo-B y Apo-A1
Presencia de placas: "0" ausencia y "1" presencia

IV.9. Asociación entre presencia de placas y SCORE

IV.9.1. Asociación entre presencia de placas y SCORE en la población global

En la tabla 33 se muestra la asociación entre la presencia de placas carotídeas y la estratificación del riesgo cardiovascular en base al SCORE calibrado para España considerando a la población global estudiada.

Como ya se ha comentado anteriormente, la población global se estratificó en 2 grupos: el grupo de bajo-intermedio riesgo CV (SCORE <5%) y el grupo con alto-muy alto riesgo CV (SCORE ≥ 5%).

Como podemos observar, el hecho de tener placas de ateroma detectadas ecográficamente conlleva 5,49 más probabilidades de pertenecer al grupo de riesgo CV alto-muy alto (OR = 5,49; p = 0,006).

Tabla 33. Asociación entre presencia de placas y SCORE

			Bajo-intermedio vs resto		Total
			Bajo-intermedio	Alto - muy alto riesgo	Bajo-intermedio
Placas	0	Recuento	136	9	145
		% de Placas	93,8%	6,2%	100,0%
	1	Recuento	11	4	15
		% de Placas	73,3%	26,7%	100,0%
Total		Recuento	147	13	160
		% de Placas	91,9%	8,1%	100,0%

Chi Cuadrado = 7,62 (1gl) p: 0.006; OR:5,49 (1,45-20,74 IC al 95%)

Presencia de placas: "0" ausencia y "1" presencia

En la figura 17 se expresan en forma de diagrama de barras las diferencias presentes entre la presencia de placas carotídeas en función de la estratificación del riesgo CV según el SCORE.

Figura 17. Diagrama de barras – Asociación entre presencia de placas y SCORE

P=0.006

Presencia de placas: "0" ausencia y "1" presencia

IV.9.2. Asociación entre presencia de placas y SCORE en pacientes con artritis psoriásica

En la tabla 34 se analiza en los pacientes con APs la asociación entre la presencia de placas carotídeas y la estratificación del riesgo cardiovascular en base al SCORE calibrado para España.

Como hemos mencionado anteriormente, los pacientes se estratificaban en dos grupos según la puntuación del SCORE: bajo-intermedio riesgo CV (SCORE <5%) y alto-muy alto riesgo CV (SCORE ≥ 5%).

Como podemos observar, la presencia de placas de ateroma conlleva un riesgo de 8,6 más veces (760%) de pertenecer al grupo de riesgo CV alto-muy alto en comparación con los individuos sin placas.

Tabla 34. Asociación entre presencia de placas y SCORE en APs

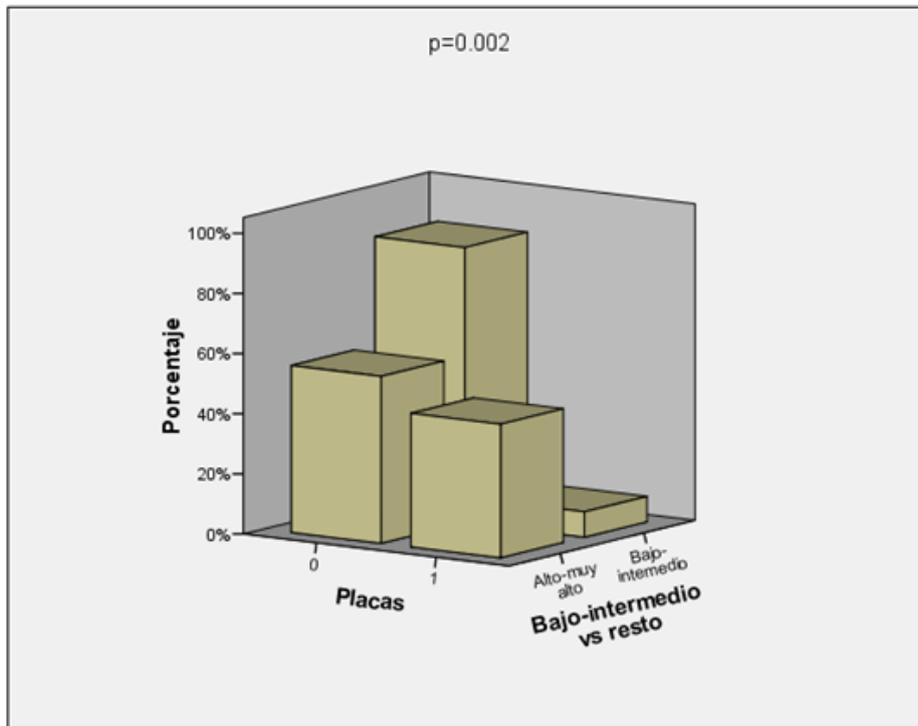
			Bajo-intermedio vs resto		Total
			Bajo-intermedio	Alto - muy alto riesgo	
Placas	0	Recuento	65	5	70
		% de Placas	92,9%	7,1%	100,0%
	1	Recuento	6	4	10
		% de Placas	60,0%	40,0%	100,0%
Total		Recuento	71	9	80
		% de Placas	88,8%	11,3%	100,0%

Chi cuadrado = 9,466 (1 gl) p=0.002. OR: 8,66 (1,82-41,16 IC al 95%)

Presencia de placas: "0" ausencia y "1" presencia

En la figura 18 se representan gráficamente los porcentajes de placas carotídeas en los grupos estratificados de riesgo CV.

Figura 18. Asociación entre presencia de placas y SCORE en APs



Presencia de placas: "0" ausencia y "1" presencia

IV.10. Estratificación del riesgo cardiovascular en la población global en base al SCORE

La estratificación del riesgo cardiovascular en la población total de estudio mediante la aplicación de la tabla SCORE evidenció que la mayoría de individuos tenían riesgo CV bajo-intermedio (89% de los casos y 95% de los controles). Con respecto al porcentaje de sujetos con riesgo CV alto-muy alto, un 11% de los pacientes y un 5% de los controles se incluyeron en dicho riesgo CV. (Tabla 35 y 36)

Tabla 35: Estratificación del riesgo CV en base al SCORE (4 categorías)

Riesgo CV	Casos	Controles	p global para la distribución por categorías
Bajo	33 (41%)	43 (54%)	0.265
Intermedio	38 (48%)	33 (41%)	
Alto	5 (6%)	3 (4%)	
Muy alto	4 (5%)	1 (1%)	
Total	80 (100%)	80 (100%)	

Tabla 36: Estratificación del riesgo CV en base al SCORE (2 categorías)

Riesgo CV	Casos	Controles	p global para la distribución por categorías
Bajo/intermedio	71 (89%)	76 (95%)	0,148
Alto/Muy alto	9 (11%)	4 (5%)	

IV.11. Asociación entre el SCORE y perfil lipídico

IV.11.1. Asociación entre el SCORE y perfil lipídico en la población global de estudio

En tabla 37 podemos observar en la población global la asociación entre los parámetros del perfil lipídico y los dos grupos estratificados de riesgo CV.

Como ya hemos mencionado el grupo de pacientes con riesgo CV bajo-intermedio incluye aquéllos con un SCORE <5% y el grupo con riesgo CV alto-muy alto a los que presentaban un SCORE ≥ 5%.

Como podemos observar, existieron diferencias significativas entre los niveles de triglicéridos y apolipoproteína B en función del riesgo cardiovascular, siendo las medias más altas en el grupo de riesgo CV alto-muy alto.

Tabla 37. Asociación entre el SCORE y perfil lipídico en población global

	Bajo-intermedio vs resto	N	Media	Desviación típ.	p
CT	Bajo-intermedio	147	186,02	28,807	0,199
	Alto-muy alto	13	196,69	25,545	
TG	Bajo-intermedio	147	97,10	33,736	0,034
	Alto- muy alto	13	118,08	34,693	
HDL-C	Bajo-intermedio	147	56,55	15,558	0,277
	Alto-muy alto	13	51,62	16,470	
LDL-C	Bajo-intermedio	147	109,25	21,676	0,167
	Alto-muy alto	13	117,85	17,416	
CT/HDL-C	Bajo-intermedio	147	3,649	1,0420	0,075
	Alto-muy alto	13	4,555	1,6544	
APO-A1	Bajo-intermedio	147	144,36	20,852	0,263
	Alto-muy alto	13	151,31	27,075	
APO-B	Bajo-intermedio	147	84,50	19,539	0,017
	Alto-muy alto	13	98,38	23,737	
APO-B/APO-A1	Bajo-intermedio	147	,5914	,16125	0,145
	Alto-muy alto	13	,6600	,16768	

CT: colesterol total (mg/dl) HDL-C: lipoproteína de alta densidad (mg/dl) LDL-C: lipoproteína de baja densidad (mg/dl) TG: triglicéridos (mg/dl) CT/HDL-C: índice aterogénico, ratio colesterol total y lipoproteína de alta densidad GIMC: Grosor de íntima media carotídea Apo-A1: Apolipoproteína A1 (mg/dl) Apo-B: Apolipoproteína B (mg/dl) Apo-B/Apo-A1: Ratio Apo-B y Apo-A1

IV.11.2. Asociación entre el SCORE y perfil lipídico en pacientes con artritis psoriásica

En la siguiente tabla, se analizó en los pacientes con APs la asociación entre los parámetros del perfil lipídico y la estratificación del riesgo cardiovascular. (Tabla 38)

En este caso, no se encontraron diferencias significativas entre los parámetros de perfil lipídico según el riesgo CV de los pacientes.

Tabla 38. Asociación entre SCORE y perfil lipídico en APs

Bajo-intermedio vs resto		N	Media	Desviación típ.	p
CT	Bajo-intermedio	71	188,07	31,848	0,275
	Alto-muy alto	9	200,33	28,810	
TG	Bajo-intermedio	71	101,99	33,842	0,201
	Alto-muy alto	9	117,67	38,791	
HDL-C	Bajo-intermedio	71	54,83	13,764	0,243
	Alto-muy alto	9	49,00	15,867	
LDL-C	Bajo-intermedio	71	105,61	22,581	0,296
	Alto-muy alto	9	113,89	19,251	
CT/HDL-C	Bajo-intermedio	71	3,598	,8854	0,145
	Alto-muy alto	9	4,644	1,9297	
APO-A1	Bajo-intermedio	71	146,14	22,055	0,963
	Alto-muy alto	9	145,78	24,366	
APO-B	Bajo-intermedio	71	84,27	18,534	0,315
	Alto-muy alto	9	90,89	18,388	
APO-B/APO-A1	Bajo-intermedio	71	,5892	,15875	0,367
	Alto-muy alto	9	,6411	,18570	

CT: colesterol total (mg/dl) HDL-C: lipoproteína de alta densidad (mg/dl) LDL-C: lipoproteína de baja densidad (mg/dl) TG: triglicéridos (mg/dl) CT/HDL-C: índice aterogénico, ratio colesterol total y lipoproteína de alta densidad GIMC: Grosor de íntima media carotídea Apo-A1: Apolipoproteína A1 (mg/dl) Apo-B: Apolipoproteína B (mg/dl) Apo-B/Apo-A1: Ratio Apo-B y Apo-A1

IV.12. Asociación entre el SCORE y parámetros inflamatorios

IV.12.1. Asociación entre el SCORE y parámetros inflamatorios en población global

En la tabla 39 se muestra en la población global, la asociación entre los parámetros inflamatorios y la estratificación del riesgo cardiovascular.

No se encontraron diferencias significativas en los parámetros inflamatorios considerados en función del riesgo CV.

La VSG y PCR anual sólo se calculó en los pacientes con APs, dado que en los controles no se disponía de seguimiento previo al inicio del actual estudio.

Tabla 39. Asociación entre el SCORE y parámetros inflamatorios en población global

Bajo-intermedio vs resto		N	Media	Desviación típ.	p
PCR	Bajo-intermedio	147	,3010	,43335	0,450
	Alto-muy alto	13	,3954	,40035	
PCR anual	Bajo-intermedio	71	,4377	,69267	0,372
	Alto-muy alto	9	,6700	1,00437	
VSG	Bajo-intermedio	147	11,97	14,091	0,418
	Alto-muy alto	13	15,31	15,489	
VSG anual	Bajo-intermedio	71	15,66	14,367	0,763
	Alto-muy alto	9	17,22	16,208	
SAA	Bajo-intermedio	147	8,5507	24,46141	0,874
	Alto-muy alto	13	7,4646	10,92249	
Ferritina	Bajo-intermedio	147	112,07	87,348	0,507
	Alto-muy alto	13	129,08	100,614	

PCR: Proteína C reactiva al momento de realizar el estudio. (mg/dl) PCR anual: Proteína C reactiva, promedio de los valores obtenidos en el último año. (mg/dl) VSG: Velocidad de sedimentación globular 1ª hora, valor al momento de realizar el estudio. (mm/ 1ª H) VSG anual: Velocidad de sedimentación globular 1ª hora, promedio de los valores obtenidos en el último año. (mm/ 1ªH) SAA: proteína amiloide sérica A (mg/dl)

IV.12.2. Asociación entre el SCORE y factor de necrosis tumoral alfa en población global

En la población global, la asociación entre el TNF- α y el grupo de riesgo cardiovascular se detalla en la tabla 40.

No se encontraron diferencias significativas entre los niveles del TNF- α en función del riesgo CV ($p = 0,270$; Test exacto de Fisher).

Tabla 40. Asociación entre el SCORE y TNF- α en población global

			TNF- α		Total
			0	1	
Riesgo CV en base al SCORE calibrada España	Bajo-intermedio	Recuento	140	7	147
		% de Bajo-intermedio vs resto	95,2%	4,8%	100,0%
	Alto -muy alto	Recuento	13	0	13
		% de Bajo-intermedio vs resto	100,0%	,0%	100,0%
Total		Recuento	153	7	160
		% de Bajo-intermedio vs resto	95,6%	4,4%	100,0%

TNF- α : "0" valores normales y "1" valores patológicos aumentados

IV.12.3. Asociación entre el SCORE y parámetros inflamatorios en pacientes con artritis psoriásica

En la tabla 41 podemos observar en los pacientes con APs la asociación entre los parámetros inflamatorios y el grupo de riesgo CV.

No se encontraron diferencias significativas entre los parámetros inflamatorios en función del riesgo CV.

Tabla 41. Asociación entre el SCORE y parámetros inflamatorios en APs

	Bajo-intermedio vs resto	N	Media	Desviación típ.	p
PCR	Bajo-intermedio	71	,3923	,53499	0,761
	Alto-muy alto	9	,4489	,42783	
PCR anual	Bajo-intermedio	71	,4377	,69267	0,372
	Alto-muy alto	9	,6700	1,00437	
VSG	Bajo-intermedio	71	15,35	18,086	0,629
	Alto o muy alto	9	18,44	17,422	
VSG anual	Bajo-intermedio	71	15,66	14,367	0,763
	Alto-muy alto	9	17,22	16,208	
SAA	Bajo-intermedio	71	13,6821	34,38780	0,455
	Alto-muy alto	9	5,0189	3,09014	
Ferritina	Bajo-intermedio	71	98,21	79,894	0,183
	Alto-muy alto	9	138,56	120,315	

PCR: Proteína C reactiva al momento de realizar el estudio. (mg/dl) PCR anual: Proteína C reactiva, promedio de los valores obtenidos en el último año. (mg/dl) VSG: Velocidad de sedimentación globular 1ª hora, valor al momento de realizar el estudio. (mm/ 1ª H) VSG anual: Velocidad de sedimentación globular 1ª hora, promedio de los valores obtenidos en el último año. (mm/ 1ªH) SAA: proteína amiloide sérica A (mg/dl)

IV.12.4. Asociación entre el SCORE y factor de necrosis tumoral alfa en pacientes con artritis psoriásica

En la siguiente tabla se analiza la asociación entre el TNF- α y el riesgo cardiovascular en los pacientes con APs. (Tabla 42)

No se encontraron diferencias significativas entre los niveles del TNF- α en función del riesgo CV ($p = 1$; Test exacto de Fisher).

Tabla 42. Asociación entre el SCORE y TNF- α en APs

			TNF- α		Total
			0	1	
Estratificación riesgo CV en base SCORE España	Bajo-intermedio	Recuento	64	7	71
		% de Bajo-intermedio vs resto	90,1%	9,9%	100,0%
Total	Alto-muy alto	Recuento	9	0	9
		% de Bajo-intermedio vs resto	100,0%	,0%	100,0%
Total			73	7	80
			91,3%	8,8%	100,0%

TNF- α : "0" valores normales y "1" valores patológicos aumentados

IV.13. Asociación entre arteriosclerosis subclínica, parámetros inflamatorios y perfil lipídico en pacientes con artritis psoriásica

En la tabla 43 observamos en los pacientes con APs un modelo explicativo de la variabilidad del GIMC en función de parámetros clínicos, inflamatorios y perfil lipídico.

De los distintos parámetros estudiados quedan como claramente explicativos, los niveles de HDL-C ($p = 0,067$) y el índice aterogénico ($p = 0,012$). Los parámetros inflamatorios parecen no afectar directamente al GIMC pero sí a la formación de placas, como puede verse en el análisis de regresión logística explicativa que se detalla en la tabla 44.

Es evidente que la edad constituye tanto en el modelo de regresión lineal múltiple como en el modelo de regresión binaria el factor que más influye en la manifestación de la enfermedad arteriosclerótica subclínica ($GIMC \geq 901\mu m$ y/o presencia de placas) si consideramos la placa como expresión máxima del proceso ateroesclerótico en esta población. Puede considerarse que los parámetros inflamatorios como la PCR anual y ciertos parámetros del perfil lipídico como el HDL-C, LDL-C e índice aterogénico son predictores para la arteriosclerosis subclínica en los pacientes con APs. Así mismo, es

evidente que para evitar co-linealidad en los modelos, no se introducen mutuamente dichas variables resultados en los mismos (GIMC y placas).

Tabla 43. Test de regresión lineal múltiple

Modelo		Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.
		B	Error típ.	Beta	B	Error típ.
1	Constante	120,627	117,522		1,026	,308
	Edad	5,019	,995	,477	5,045	,000
	Sexo	-43,854	26,886	-,169	-1,631	,107
	PCR anual	33,883	20,979	,189	1,615	,111
	VSG anual	-,526	1,107	-,058	-,476	,636
	SAA	,009	,395	,002	,024	,981
	TNF- α	47,773	42,368	,104	1,128	,263
	HDL-C	2,780	1,494	,299	1,861	,067
	LDL-C	-,465	,756	-,079	-,614	,541
	CT/HDL-C	55,260	21,335	,460	2,590	,012

a Variable dependiente: GIMC

PCR anual: Proteína C reactiva, promedio de los valores obtenidos en el último año. (mg/dl) VSG anual: Velocidad de sedimentación globular 1ª hora, promedio de los valores obtenidos en el último año. (mm/ 1ªH) SAA: proteína amiloide sérica A (mg/dl) TNF- α : "0" valores normales y "1" valores patológicos aumentados HDL-C: lipoproteína de alta densidad (mg/dl) LDL-C: lipoproteína de baja densidad (mg/dl) CT/HDL-C: índice aterogénico, ratio colesterol total y lipoproteína de alta densidad

R2 = 0,44. Variable resultado GIMC (μm)

Tabla 44. Análisis de regresión logística explicativa

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso 1(a)						
Edad	,184	,062	8,881	1	,003	1,202
Sexo(1)	-,037	1,295	,001	1	,977	,963
PCR anual	3,597	1,768	4,137	1	,042	36,484
VSG anual	,006	,047	,014	1	,906	1,006
SAA	-,232	,147	2,483	1	,115	,793
TNF- α (1)	2,056	1,592	1,668	1	,197	7,815
HDL-C	,151	,073	4,233	1	,040	1,163
LDL-C	-,084	,036	5,438	1	,020	,919
CT/HDLC	2,040	,892	5,227	1	,022	7,691
Constante	-19,920	7,930	6,309	1	,012	,000

a Variable(s) introducida(s) en el paso 1: Edad, Sexo, PCR anual, VSG anual, SAA, TNF- α , HDL-C, LDL-C, CT/HDLC.

PCR anual: Proteína C reactiva, promedio de los valores obtenidos en el último año. (mg/dl) VSG anual: Velocidad de sedimentación

globular 1ª hora, promedio de los valores obtenidos en el último año. (mm/ 1ªH) SAA: proteína amiloide sérica A (mg/dl) TNF- α : "0"

valores normales y "1" valores patológicos aumentados HDL-C: lipoproteína de alta densidad (mg/dl) LDL-C: lipoproteína de baja

densidad (mg/dl) CT/HDLC: índice aterogénico, ratio colesterol total y lipoproteína de alta densidad

R cuadrado de Nagelkerke = 0,627

IV.14. Efecto de la terapia biológica sobre la arteriosclerosis subclínica

En la tabla 45 se muestra el efecto de la terapia biológica sobre el proceso de la arteriosclerosis subclínica (GIMC \geq 901 μ m y/o presencia de placas) valorado mediante ecografía carotídea. Todos los pacientes bajo terapia biológica recibían anti TNF- α y se codificaron como "1"; el resto de pacientes se codificaron como "0".

Se encontró una tendencia a la asociación significativa en el proceso de arteriosclerosis subclínica en relación con la terapia biológica. Los pacientes bajo dicha terapia presentaron una mayor probabilidad de padecer arteriosclerosis subclínica en comparación con el resto de pacientes.

Tabla 45. Tabla de contingencia arteriosclerosis subclínica * terapia biológica

			T. biológica		Total
			0	1	
ATSB	Sin arteriosclerosis	Recuento	49	21	70
		% de ATSB	70,0%	30,0%	100,0%
	Con arteriosclerosis	Recuento	4	6	10
		% de ATSB	40,0%	60,0%	100,0%
Total	Recuento		53	27	80
	% de ATSB		66,3%	33,8%	100,0%

ATSB: arteriosclerosis subclínica

T. biológica: "0" sin ella y "1" con ella

Chi cuadrado: 3,52 (1 gl, p = 0,061)

IV.15. Efecto de la terapia biológica sobre los parámetros inflamatorios

En la tabla 46 podemos observar en los pacientes con APs el efecto de la terapia biológica sobre los diferentes parámetros inflamatorios.

No se encontraron diferencias significativas en los niveles de los parámetros inflamatorios en los pacientes con APs bajo terapia biológica en comparación con los que no la recibían.

Tabla 46. Asociación entre terapia biológica y parámetros inflamatorios

	T. biológica	N	Media	Desviación tít.	p
PCR	0	53	,3177	,31549	0,130
	1	27	,5574	,76766	
PCR anual	0	53	,3336	,27469	0,102
	1	27	,7196	1,16844	
VSG	0	53	14,45	17,282	0,387
	1	27	18,15	19,241	
VSG anual	0	53	14,62	12,895	0,296
	1	27	18,22	17,199	
SAA	0	53	7,2964	10,00607	0,132
	1	27	23,3293	53,22232	
Ferritina	0	53	97,00	80,019	0,402
	1	27	114,04	95,568	

PCR: Proteína C reactiva, al momento de realizar el estudio (mg/dl) PCR anual: Proteína C reactiva, promedio de los valores obtenidos en el último año (mg/dl) VSG anual: Velocidad de sedimentación globular 1ª hora, promedio de los valores obtenidos en el último año (mm/1ªH) SAA: proteína amiloide sérica A (mg/dl)

En la tabla 47 y figura 19 podemos apreciar el efecto de la terapia biológica sobre los niveles del TNF- α en pacientes con APs.

Los pacientes con terapia biológica presentaron niveles significativamente mayores de TNF- α que aquellos sin dicha terapia.

Del análisis de la Odds ratio (OR) puntual estimada puede afirmarse que los pacientes con APs sin terapia biológica tienen 5,79 veces más probabilidad de tener niveles de TNF- α normales en comparación con los que recibían anti TNF- α .

Tabla 47. Asociación terapia biológica y TNF- α

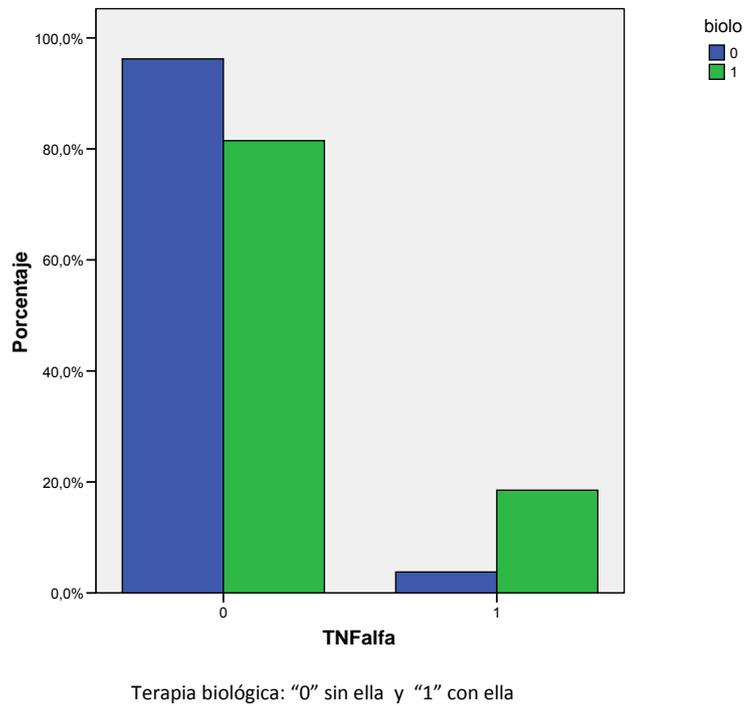
			Terapia biológica		Total
			0	1	
TNF- α	0	Recuento	51	22	73
		% de TNF- α	69,9%	30,1%	100,0%
	1	Recuento	2	5	7
		% de TNF- α	28,6%	71,4%	100,0%
Total		Recuento	53	27	80
		% de TNF- α	66,3%	33,8%	100,0%

Terapia biológica: "0" sin ella y "1" con ella

TNF- α : "0" valores normales y "1" valores patológicos aumentados

Chi cuadrado: 4,871 (1gl) p= 0,027. OR: 5,79 (1,04 - 32,18 IC al 95%)

Figura 19. Gráfica de barras – Asociación entre terapia biológica y TNF alfa



IV.16. Efecto de la terapia biológica sobre el perfil lipídico

En la tabla 48 se detalla el efecto de la terapia biológica sobre los parámetros del perfil lipídico en los pacientes con APs.

No se encontraron diferencias significativas entre los diferentes parámetros de perfil lipídico en los pacientes bajo terapia biológica (codificada como "1") en comparación con aquellos sin anti TNF- α (codificados como "0").

Tabla 48. Asociación entre terapia biológica y perfil lipídico en APs

	T. biológica	N	Media	Desviación típ.	p
CT	0	53	191,11	27,578	0,558
	1	27	186,19	38,660	
TG	0	53	102,66	34,081	0,695
	1	27	105,89	35,943	
HDL-C	0	53	54,91	12,987	0,517
	1	27	52,74	16,045	
LDL-C	0	53	107,87	19,736	0,458
	1	27	103,93	26,800	
CT/HDL-C	0	53	3,700	1,0906	0,856
	1	27	3,747	1,1012	
APO-A1	0	53	147,17	20,768	0,549
	1	27	144,00	24,955	
APO-B	0	53	86,25	17,335	0,408
	1	27	82,59	20,789	
APO-B/APO-A1	0	53	,5936	,13868	0,913
	1	27	,5978	,20203	

Terapia biológica: "0" sin ella y "1" con ella CT: colesterol total (mg/dl) HDL-C: lipoproteína de alta densidad (mg/dl) LDL-C: lipoproteína de baja densidad (mg/dl) TG: triglicéridos (mg/dl) CT/HDL-C: índice aterogénico, ratio colesterol total y lipoproteína de alta densidad GIMC: Grosor de íntima media carotídea Apo-A1: Apolipoproteína A1 (mg/dl) Apo-B: Apolipoproteína B (mg/dl) Apo-B/Apo-A1: Ratio Apo-B y Apo-A1

DISCUSIÓN

V. Discusión

V.1. La muestra

Los individuos incluidos en nuestro estudio se seleccionaron de forma rigurosa mediante criterios de exclusión estrictos. Se excluyeron aquellos pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular previa y aquéllos que padecieron al menos un factor de riesgo cardiovascular (tabaquismo, diabetes, hipertensión, dislipidemia, obesidad y antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular precoz). Se excluyeron los pacientes menores de 18 años por carecer de capacidad legal para decidir sobre su participación en el estudio, las gestantes y los pacientes con un tiempo de enfermedad inferior a 1 año, aceptándose que se necesitaba al menos dicho tiempo para que pudiera haber manifestación arteriosclerótica subclínica secundaria a la enfermedad inflamatoria articular.

Sólo hemos encontrado tres estudios en los que se incluyeron pacientes con APs sin factores de riesgo CV: el de Gonzalez-Juanantey et al.²⁶ con 59 pacientes en los que se valoró la arteriosclerosis subclínica sólo en la arteria carótida derecha; el de Atzeni et al.⁸³ que incluyó sólo 22 pacientes y finalmente el de Tam et al.²² en el que se incluyeron 82 pacientes, de los cuales sólo 52 carecían de factores de riesgo CV. En este sentido, nuestro trabajo estaría en la línea de investigación de estos estudios pero con una mayor muestra y la valoración de la enfermedad arteriosclerótica en ambas carótidas.

Los controles fueron apareados estrictamente por edad, sexo, peso, talla e índice de masa corporal. Los controles carecían de factores de riesgo CV y de antecedentes de enfermedad cardiovascular así como de antecedentes personales y familiares de APs y psoriasis.

V.2. Datos demográficos, antropométricos, clínicos y analíticos

Desde el punto de vista demográfico ambos grupos fueron muy homogéneos. La edad media tanto en pacientes con APs como en los controles fue de 47 años, con un porcentaje de varones del 50% en el grupo de APs y del 50% en el grupo control. Estos datos se explican por la selección de la muestra y las características de la enfermedad. La APs no presenta predilección por sexos y puede comenzar a cualquier edad, aunque su

pico máximo de incidencia es en la cuarta década de la vida¹ tal y como vemos en nuestra población de estudio.

Con respecto a los parámetros antropométricos, ambos grupos fueron también homogéneos, no existiendo diferencias significativas entre los diversos parámetros estudiados (peso, talla, índice de masa corporal y perímetro abdominal). El apareamiento con los controles se realizó con las 3 primeras variables y con respecto a la cuarta, ninguno de los pacientes presentó un valor por encima del rango considerado como obesidad abdominal.

La anamnesis y exploración física fueron anodinas en ambos grupos y permitió excluir a aquellos pacientes con evidencia de enfermedad cardiovascular/cerebrovascular previa, los que presentaron algún factor de riesgo cardiovascular y aquéllos que durante el examen físico mostraron datos de patología no conocida que pudiera influir en la expresión de la arteriosclerosis subclínica. Por todo ello, en el presente trabajo de investigación se intenta evaluar la arteriosclerosis subclínica en los pacientes con artritis psoriásica sin evidencia clínica de enfermedad cardiovascular y sin ningún factor o patología que pudiera afectarla, a excepción de la propia enfermedad reumatológica.

En referencia a los parámetros analíticos, como era de esperar, los pacientes con APs presentaron niveles más altos de los parámetros inflamatorios considerados en comparación con los controles. Diversos estudios^{21,26,81} que valoran el riesgo CV en pacientes con APs, también encuentran niveles más altos de parámetros inflamatorios en el grupo de pacientes en comparación con controles, expresión de la actividad inflamatoria de la APs.

Dado que estudios previos⁸⁴⁻⁸⁵ han establecido una asociación entre los niveles de la PCR y la predicción de eventos cardiovasculares, recogimos los valores de la PCR y VSG media anual en los pacientes para determinar si existía asociación entre dichos parámetros y la presencia de placas y/o mayor grosor de la íntima media carotídea. A diferencia de otros estudios, la determinación de la PCR y VSG media anual se calculó con al menos 3 determinaciones, separadas 3 meses, en el año previo a la inclusión en el estudio.

En relación a los parámetros del perfil lipídico, únicamente hubo diferencias en los niveles de LDL-C, los cuales fueron más elevados en los controles que en los pacientes (106,5±22,3 vs 113,4±20,1 mg/dl respectivamente). A pesar de esta diferencia, la media en los niveles del LDL-C en ambos grupos fue inferior a 130mg/dl que es el valor óptimo, considerado por las diversas recomendaciones internacionales ⁴⁰⁻⁴² a alcanzar en pacientes con riesgo CV intermedio. Este hecho da una idea de la “salud cardiovascular” de los grupos seleccionados. Algunos estudios encuentran que los pacientes con APs tienen niveles más altos de CT^{21,81}, TG²¹ y LDL-C²¹ así como niveles más bajos de HDL-C^{21,81}; sin embargo, estos datos no concuerdan con nuestros resultados probablemente por la estricta selección que se realizó en ambos grupos.

V.3. Arteriosclerosis subclínica

La valoración de la arteriosclerosis subclínica se realizó mediante ecografía de alta resolución en modo B para medir GIMC y analizar la presencia de placas de ateroma. Dichas mediciones se realizaron siguiendo las recomendaciones del “Consejo Asesor Europeo sobre patología cerebrovascular - Consenso Manheim 2006” ⁴⁴ y los de la “Sociedad Americana de Ecocardiografía 2008” ⁴³, que se usan de referencia en la diferentes publicaciones en las que se valora la arteriosclerosis subclínica.

En nuestro estudio, se realizaron 3 mediciones del GIMC en ambas arterias carótidas comunes, obteniendo un promedio de las mismas y trabajando con la de mayor valor, lo que nos diferencia de otros estudios publicados que realizan dicha medición una sola vez y en algunos casos en un solo lado. Esta metodología probablemente puede infraestimar la arteriosclerosis subclínica al omitir la valoración ecográfica de ambas carótidas. Algo similar sucede con la valoración ecográfica de las placas en diversos estudios. En contraposición a ellos, en nuestro estudio se realizó su búsqueda utilizando la ecografía en modo B tanto en plano transversal como longitudinal, inspeccionando pared anterior y posterior en la arteria carótida común, bifurcación/ bulbo carotídeo, arteria carótida interna y arteria carótida externa de ambos lados. No todos los estudios publicados incluyen su valoración en ambos lados, por lo que posiblemente hayan dejado de detectar pacientes con arteriosclerosis subclínica al omitir el lado contralateral.

V.4. Grosor de la íntima media carotídea

En nuestro trabajo los pacientes con APs presentaron un mayor GIMC en comparación con los controles ($656,71 \pm 130,6 \mu\text{m}$ vs. $619,49 \pm 98,6 \mu\text{m}$; $p=0,044$ respectivamente). Nuestros resultados coinciden con los de Gonzalez-Juanatey et al.²⁶ que encontraron un GIMC de $699 \pm 165 \mu\text{m}$ y $643 \pm 111 \mu\text{m}$ ($p=0,031$) para APs y controles, respectivamente. De modo similar, Tam et al.²² encuentran también un mayor GIMC en los pacientes con APs ($700 \pm 140 \mu\text{m}$ vs. $630 \pm 70 \mu\text{m}$; $p < 0,001$) después de ajustar por los factores de riesgo CV con la corrección de Bonferroni. Igualmente, Di Minno et al.⁶⁸ encontraron valores del GIMC de 720 ± 250 vs. $560 \pm 80 \mu\text{m}$ ($p=0,005$) respectivamente para pacientes y controles.

Hay otros dos estudios^{21,82} publicados que también concluyen la existencia de un mayor GIMC en los pacientes con APs, aunque a diferencia del nuestro y de los dos anteriormente comentados, no excluyen los individuos con factores de riesgo CV ni enfermedad CV previa. Esto explica posiblemente los mayores valores medios del GIMC que observan en sus muestras, de modo que Eder et al.⁸¹ hallaron un GIMC de 1000 ± 350 vs. $880 \pm 290 \mu\text{m}$ ($p=0,03$) y Kimhi et al.²¹ encuentran unos valores de $726 \pm 75 \mu\text{m}$ vs. $689 \pm 77 \mu\text{m}$ ($p=0,04$). El mayor GIMC detectado en los pacientes con APs, tanto por nuestro grupo como por los estudios comentados, sugieren la presencia del desarrollo de arteriosclerosis en relación con la enfermedad inflamatoria articular.

Por otra parte, Atzeni et al.⁸³ no encontraron diferencias en el GIMC entre los pacientes con APs y los sujetos sanos (640 ± 260 vs. $620 \pm 50 \mu\text{m}$; $p > 0,5$) aunque el número de pacientes incluidos en su estudio fue muy pequeño (22 pacientes y 35 controles). Por último el estudio de Mazlan et al.⁸² no incluyó controles porque lo que no fue posible determinar diferencias entre ambos grupos.

V.5. Asociación entre el grosor de la íntima media carotídea y parámetros inflamatorios

Tras realizar una matriz de coeficientes de asociación entre el GIMC y los parámetros inflamatorios en el total de la población de estudio encontramos una asociación significativa entre los niveles de la PCR anual y el GIMC en los pacientes con APs. Determinamos que en los pacientes con APs por cada incremento de 1mg/dl en los niveles de la PCR anual, se producía un aumento de 44,34 μm en el GIMC. Estos resultados se limitan a los pacientes con APs puesto que en los controles no se disponía de seguimiento previo al inicio del estudio y por tanto de valores medios de PCR.

En nuestra revisión bibliográfica no hemos encontrado ningún trabajo que incluyera la determinación de la PCR media anual y analizara su influencia sobre el GIMC en pacientes con APs. Los diversos trabajos publicados^{21,21,26,68,81,82} que valoran la enfermedad arteriosclerótica subclínica en pacientes con APs únicamente recogen el valor puntual de PCR al inicio del estudio y Gonzalez-Juanatey et al.²⁶ consideran también su valor en el momento del diagnóstico. Nuestro estudio es el primero en concluir la asociación existente entre el incremento de la PCR media anual y el aumento del GIMC en pacientes con APs. Esta asociación nos parece de gran interés porque sugiere que en la APs, la actividad inflamatoria sistémica mantenida valorada mediante la PCR media anual puede determinar el desarrollo de la arteriosclerosis.

Nuestro trabajo no encontró asociación ni correlación significativa entre el resto de parámetros inflamatorios evaluados (VSG media anual, niveles séricos de SAA y del TNF- α) y el GIMC. Solamente hemos hallado un estudio, realizado por Eder et al.⁸¹ que incluyen diversas citoquinas inflamatorias entre los que valora los niveles de TNF- α . Al igual que nuestro grupo tampoco detecta asociación con el GIMC. Una posible explicación de esta falta de asociación puede ser la determinación puntual de los niveles de SAA y TNF- α en lugar de sus valores medios anuales. El aumento del GIMC en la APs parece depender de la actividad inflamatoria sistémica mantenida, como reflejaría su asociación con la PCR media anual, pero no con la PCR puntual. Dado que el TNF- α estimula la síntesis hepática de PCR y SAA, posiblemente sus valores medios anuales se asociarían con el GIMC.

V.6. Asociación entre el grosor de la íntima media carotídea y el perfil lipídico

Para valorar el comportamiento de los parámetros del perfil lipídico estudiados y su influencia sobre el GIMC tanto en la población global como en cada grupo por separado, tras realizar una matriz de coeficientes de asociación, se realizó un modelo de regresión lineal múltiple para el ajuste de las variables predictoras.

Nuestro grupo no encontró asociación entre el GIMC y los parámetros lipídicos. Posiblemente esta falta de asociación esté parcialmente determinada por la ausencia de factores de riesgo CV en la población seleccionada y su “buen perfil lipídico”. Otros trabajos realizados en pacientes con APs^{21,81,82} son concordantes con nuestros resultados al no encontrar tampoco asociación entre el GIMC y el perfil lipídico. Sin embargo, estudios como el publicado por Gonzalez-Juanatey et al.²⁶ encuentran una asociación significativa entre el GIMC con los niveles de colesterol total ($r = 0,233$; $p = 0,01$) y del LDL-C ($r = 0,243$; $p = 0,01$). De modo similar Tam et al.²² encuentran una asociación significativa entre el GIMC y los niveles de TG (OR 1,89 IC 1,05 – 3,28; $p = 0,033$). Esta discrepancia de asociación entre los parámetros del perfil lipídico y el GIMC en los diversos trabajos comentados^{21,2126,81,82} podría ser explicada por diferencias en la dieta, la etnia, o bien por diferencias en el rango de normalidad del perfil lipídico en la APs en comparación con la población sana.

En nuestro estudio la pertenencia al grupo de APs fue la única variable que se asoció con un mayor GIMC. En este sentido los pacientes con APs presentaron en la medición del GIMC un promedio de 32 μm superior a la media obtenida en los controles ($p=0,095$). Este hecho sugiere que en los pacientes con APs existe un desarrollo subclínico de la enfermedad arteriosclerótica o al menos una predisposición para desarrollarla.

V.7. Asociación entre el grosor de la íntima media carotídea y SCORE

En nuestro trabajo, al valorar la asociación del GIMC con el grupo de riesgo CV según el SCORE, encontramos que en la población global los individuos con un riesgo CV alto-muy alto presentaron un mayor GIMC en comparación con los de riesgo CV bajo-intermedio (768 ± 126 vs. 626 ± 109 μm ; $p = 0,000$ respectivamente). Así mismo, al realizar dichas asociaciones en pacientes y controles por separado, se encontró que el GIMC fue

superior en aquéllos con un riesgo CV alto-muy alto que en los de riesgo CV bajo-intermedio (780 ± 147 vs. 641 ± 120 μm , $p = 0,010$ para los pacientes; 742 ± 68 vs. 613 ± 96 μm , $p = 0,010$ para los controles).

En nuestra búsqueda bibliográfica no hemos encontrado ningún trabajo que haya valorado en pacientes con APs la asociación del GIMC con el riesgo CV según en SCORE. Únicamente Tam et al.²² valoran el riesgo CV en sus pacientes con APs en base al score de Framingham (FRS). A diferencia de nuestros resultados, estos autores encuentran una puntuación de riesgo CV similar en pacientes con y sin arteriosclerosis subclínica, aunque 35% de sus pacientes clasificados como de riesgo CV bajo según el FRS presentaron arteriosclerosis subclínica.

V.8. Valoración de placas carotídeas

En el presente trabajo de investigación no se encontraron diferencias en los porcentajes de placas de ateroma entre pacientes con APs y los controles (12,5% vs 6%, $p=0,175$). Estos resultados coinciden con los publicados por el grupo de Gonzalez-Juanatey et al.²⁶ que tampoco hallaron diferencias estadísticas en los porcentajes de placas intergrupos (15% vs 5%, $p=0,068$), aunque en su trabajo existió una tendencia a la significación estadística. En nuestro estudio la falta de diferencias significativas podría explicarse por la ausencia de factores de riesgo CV en la población seleccionada, dado que la presencia de placas de ateroma conlleva una enfermedad arteriosclerótica establecida, generalmente resultado de diversos factores de riesgo CV mantenidos a lo largo del tiempo.

Entre los trabajos que detectan un mayor porcentaje de placas de ateroma en los pacientes con APs con respecto a los controles (18% vs 0%, $p<0,001$) destaca el publicado por Tam et al.²² A diferencia de nuestro estudio, estos investigadores no excluyeron a pacientes con factores de riesgo CV y además no realizaron un apareamiento en base al peso ni IMC. Estas causas explicarían que un alto porcentaje de sus pacientes presentaran una enfermedad arteriosclerótica establecida, expresada como el desarrollo de placas. De modo similar, Eder et al.⁸¹ encontraron un mayor índice de placas carotídeas en los

pacientes en comparación con los controles (1,04±0,35mm vs. 0,88±0,29mm; respectivamente p = 0,03).

V.9. Asociación entre presencia de placas y parámetros inflamatorios

En nuestro estudio no se detectó asociación entre la presencia de las placas de ateroma y los parámetros inflamatorios estudiados. Esta ausencia de asociación coincide con los diversos estudios publicados^{22,26}, aunque en ninguno se valoró la PCR/VSG anual ni se midió niveles séricos de TNF- α y de SAA. Solamente en el trabajo de Eder et al.²¹ se midieron niveles séricos de TNF- α , además de IL-6 e IL-10, pero sin hallar asociación con las placas de ateroma. Probablemente la falta de asociación entre parámetros inflamatorios y la presencia de placas pueda en parte explicarse por el diseño transversal de todos estos estudios, pues para el desarrollo de placas posiblemente es necesario niveles séricos altos mantenidos. Por ello creemos que en futuros estudios deben de considerarse los valores medios anuales de los parámetros inflamatorios en lugar de determinaciones puntuales.

V.10. Asociación entre presencia de placas y perfil lipídico

En nuestra investigación no encontramos asociación entre la presencia de placas y el perfil lipídico en la población global ni al considerar los grupos por separado.

Estos resultados son concordantes con los publicados por Gonzalez-Juanatey et al.²⁶ y por Tam et al.²² En el primero de los trabajos, los pacientes con APs seleccionados carecían de factores de riesgo CV, de modo similar a la población de nuestro estudio, por lo que la falta de asociación entre placas y perfil lipídico coincide con nuestro trabajo de investigación. Sin embargo, en el segundo de los estudios realizados por Tam et al.²² no se excluyeron los pacientes con factores de riesgo CV y a pesar de ello tampoco hallaron asociación entre placas y perfil lipídico. En contraposición, nuestros resultados no coinciden con los del grupo de Eder et al.²¹ que encontraron una asociación significativa entre la presencia de placas y los niveles de TG (r = 0,33; p = 0,31).

Esta ausencia de asociación detectada en nuestro trabajo sugiere que en los pacientes con APs y un buen perfil lipídico, como ocurría en nuestro estudio, el desarrollo de placas de ateroma se asocia probablemente con factores en relación a la APs per sé.

V.11. Asociación entre presencia de placas y SCORE

En nuestro trabajo la valoración de la asociación entre presencia de placas y la estratificación del riesgo CV en base al SCORE en la población global, concluyó que el hecho de tener placas de ateroma conllevaba 5,49 veces más probabilidades de pertenecer al grupo de alto-muy alto riesgo CV (OR = 5,49; p = 0,006). Lo mismo ocurría al considerar únicamente al grupo de pacientes con APs, de modo que en los pacientes con APs el hecho de tener placas conllevaba un riesgo de 8,6 veces más probabilidades de pertenecer al grupo de alto-muy alto riesgo CV (OR = 8,66; p = 0,002).

Esta asociación tanto en la población global como en pacientes con APs nos parece de gran importancia al sugerir la necesidad de un tratamiento médico al detectar placas de ateroma, incluso en ausencia de datos de factores de riesgo CV y sobre todo en pacientes con APs.

Como ya hemos comentado anteriormente, no hemos hallaron en nuestra revisión bibliográfica estudios en pacientes con APs que valoren la asociación entre placas y el riesgo CV según el SCORE. El único trabajo publicado que analiza la asociación entre placas y riesgo CV según un score, en este caso el Framingham, en pacientes con APs es el de Tam et al.²² En concordancia con nuestros resultados encuentran que en pacientes con APs y placas el riesgo de mortalidad CV a 10 años fue superior con respecto a aquellos sin placas (6% vs. 1%; p=0,012).

V.12. Estratificación del riesgo cardiovascular en base al SCORE

Tras valorar la estratificación del riesgo CV en base al SCORE encontramos que la mayoría de pacientes (89%) y controles (95%) presentaron un riesgo CV bajo-intermedio. En nuestro trabajo no encontramos diferencias significativas entre pacientes y controles con riesgo CV alto-muy alto. No hemos encontrado trabajos a este respecto que nos permitan una comparación con nuestros resultados.

El hecho de que la mayoría de nuestros pacientes y controles se englobaran dentro de riesgo CV bajo-intermedio es consecuencia de los criterios de selección utilizados que excluyó aquellos individuos con algún factor de riesgo CV.

V.13. Asociación entre SCORE y perfil lipídico

Se encontró una asociación significativa entre los niveles de triglicéridos ($p = 0,034$) y los de apolipoproteína B ($p = 0,017$) y la estratificación de riesgo CV en base al SCORE, siendo sus niveles más altos en los individuos con riesgo CV alto-muy alto. Sin embargo, no se encontró asociación entre perfil lipídico y el riesgo CV considerando sólo al grupo de pacientes con APs.

V.14. Asociación entre SCORE y parámetros inflamatorios

No se encontró asociación significativa entre la estratificación del riesgo CV en base al SCORE y los diversos parámetros inflamatorios estudiados considerando la población global como sólo al grupo de pacientes con APs.

V.15. Asociación entre arteriosclerosis subclínica, parámetros inflamatorios y perfil lipídico

Tras realizar un test de regresión lineal múltiple y un modelo de regresión binaria, se encontró que la edad es el factor que más influye en la manifestación de la arteriosclerosis subclínica; así mismo, los niveles de PCR anual, HDL-C, LDL-C y el índice aterogénico son predictores para la arteriosclerosis subclínica en pacientes con APs.

Luego de realizar un test de regresión lineal múltiple, Tam²² y Eder⁸¹ encontraron una asociación significativa entre la arteriosclerosis subclínica y los niveles de triglicéridos; por otra parte, Gonzalez-Juanatey²⁶ encontró asociación con los niveles de colesterol total y de LDL-C. No se encontró asociación significativa con los parámetros inflamatorios estudiados en ninguno de los estudios anteriores, aunque cabe mencionar que no se incluyeron los niveles de PCR ni de VSG anual.

V.16. Efecto de la terapia biológica sobre la arteriosclerosis subclínica

En nuestro trabajo no se encontró asociación significativa entre la terapia biológica y el proceso arteriosclerótico subclínico. Los pacientes bajo dicha terapia presentaron una mayor tendencia a padecer arteriosclerosis subclínica en comparación con el resto de pacientes. Esta tendencia es discordancia con los trabajos publicados al respecto. Eder et al.⁸¹ no encontraron diferencias en el porcentaje de placas en pacientes con APs bajo terapia

biológica y aquéllos sin ella (15% vs. 0%; $p=0,3$). Así mismo, Tam et al.²² tampoco encontraron diferencias en la presencia de arteriosclerosis subclínica entre pacientes con APs bajo tratamiento con FAMEs, incluyendo la terapia biológica, en comparación con el resto de pacientes sin FAMEs ($p=0,087$). Kimhi et al.²¹ no encontraron diferencias en el GIMC de pacientes con APs bajo terapia biológica en comparación con aquéllos sin ella (700 ± 80 vs. 760 ± 110 μm ; $p=0,23$). Mazlan et al.⁸² no detectaron diferencias en el porcentaje de pacientes con GIMC patológicos entre aquellos con 1 FAME en comparación con aquéllos con más de 1 FAME (incluyendo terapia biológica). Por último, Wong et al.⁸⁸ en su trabajo realizado en pacientes con AR bajo tratamiento con Infliximab durante 56 semanas no halló influencia sobre el GIMC. De forma similar Sideropolous et al.⁷⁶ no encontraron diferencias en el GIMC en 12 pacientes con AR después de 18 meses de tratamiento con Infliximab o Adalimumab.

Nuestros resultados discrepan con los de Di Minno et al.⁶⁸ en los que pacientes con APs bajo terapia biológica presentaron un menor GIMC (700 ± 180 μm) y menor porcentaje de placas (15,8%) en comparación con aquéllos sin dicha terapia (800 ± 260 μm y 40,5%; $p=0,002$ y $p<0,0001$ respectivamente). Así mismo, Tam et al.²² realizaron un estudio longitudinal en el que valoró la progresión del GIMC en pacientes con APs, encontrando de que la terapia con antagonistas del TNF- α por corto tiempo (12 semanas) produjo un enlentecimiento significativo en la progresión de la arteriosclerosis en pacientes con APs activa; así mismo, encontró una reducción en los valores máximos del GIMC en aquellos pacientes que recibieron terapia anti TNF- α por tiempo prolongado (2 años), sugiriéndose así de que la supresión efectiva de la inflamación en pacientes con gran actividad inflamatoria podría potencialmente revertir el proceso arteriosclerótico. Por otra parte Del Porto et al.⁸⁶ valoraron el GIMC en 30 pacientes con AR antes y después de 12 meses de iniciado el tratamiento con Infliximab o Etanercept. Encontraron una mejoría en el GIMC, lo cual estuvo precedido por una disminución temprana y duradera de la actividad de la enfermedad. Así mismo, Szabó et al.⁸⁷ valoraron el GIMC en 8 pacientes con AR precoz antes y 24 semanas después del tratamiento con Adalimumab, encontraron una mejoría en el GIMC en todos los pacientes.

Debemos tener en cuenta que el diseño de nuestro estudio se limita a describir los hallazgos en un momento determinado de la evolución de la enfermedad y que los pacientes que recibieron terapia biológica fueron aquéllos que presentaron una mayor actividad de su enfermedad, por lo que sería necesario realizar un seguimiento en el tiempo y valorar los efectos de dicha terapia sobre el proceso arteriosclerótico. Sin embargo, posiblemente los pacientes bajo terapias biológicas son los que han mantenido mayor actividad inflamatoria y por tanto una mayor predisposición a desarrollar una arteriosclerosis subclínica.

V.17. Efecto de la terapia biológica sobre los parámetros inflamatorios

En el presente trabajo no se encontró asociación significativa entre los parámetros inflamatorios y la terapia biológica. De modo paradójico, los pacientes bajo dicha terapia presentaron niveles significativamente mayores de TNF- α en comparación con aquéllos que no la recibían. Esta asociación podría explicarse porque los pacientes que reciben biológicos son aquéllos con mayor actividad inflamatoria y por tanto probablemente con mayores niveles de citoquinas pro inflamatorias. En concordancia con lo anterior, los pacientes sin terapia biológica tenían 5,79 veces más probabilidad de tener niveles de TNF- α en rangos normales en comparación a los que se le administraban. Nuestro estudio es transversal y describe los hallazgos en un momento determinado de la evolución de la enfermedad, por lo que sería necesario realizar un seguimiento a largo plazo para poder valorar los efectos de la terapia biológica sobre los parámetros considerados.

Al igual que en nuestro estudio, pero en pacientes con AR, Di Micco et al.⁹⁰ no encontraron diferencias en los niveles séricos de PCR en pacientes tratados durante 1 año con Infliximab en comparación con los que no recibían Infliximab, aunque en este trabajo el tamaño de la muestra es pequeño (7 en cada grupo).

Por otra parte Satar et al.⁸⁹ realizaron un estudio a doble ciego controlado con placebo en 127 pacientes con APs, encontrando que los pacientes que recibieron tratamiento con anti TNF- α presentaron niveles significativamente menores de PCR en comparación con el resto.

Di Minno et al.⁶⁸ encontraron que los pacientes con APs en tratamiento con anti TNF- α (n=120) presentaron niveles inferiores de los reactantes de fase aguda (VSG: 14,23 \pm 8,53 vs. 24,11 \pm 16,66 mm/H; p<0,001; PCR: 1,98 \pm 1,8 vs 3,6 \pm 3,9 mg/dl; p=0,007) en comparación con aquéllos sin dicha terapia (n=104). Existen varios estudios que valoran esta cuestión en pacientes con AR. Así Del Porto et al.⁸⁶ encontraron una disminución significativa en los niveles de PCR y VSG en los pacientes con AR que recibieron 1 año de tratamiento con Infliximab o Etanercept en comparación con los que no la recibieron. Hurlimann et al.⁷¹ detectaron en 11 pacientes con AR una disminución significativa de los niveles de PCR después de 12 semanas de tratamiento con Infliximab. Gonzalez-Juanatey et al.⁷⁵ en 8 pacientes con AR a los que se les administró Adalimumab durante 12 semanas concluyeron una disminución significativa, pero temporal, de los niveles de PCR. Szabó et al.⁸⁷ encontraron en 8 pacientes con AR precoz bajo tratamiento con Adalimumab una disminución significativa en los niveles de PCR después de 24 semanas de tratamiento.

En nuestro trabajo el hecho de no haber encontrado diferencias en los parámetros inflamatorios entre los grupos de pacientes con y sin terapia biológica probablemente sea consecuencia de los bajos valores de PCR y VSG que presentaban la mayoría de ellos. La gran parte de nuestros pacientes con APs tenían valores de PCR y VSG dentro del rango de la normalidad, en contraposición a los estudios descritos más arriba que encontraron diferencias.

V.18. Efecto de la terapia biológica sobre el perfil lipídico

Nuestro trabajo no encontró diferencias significativas en los parámetros del perfil lipídico entre aquellos pacientes con terapia biológica en comparación con los que no la recibían. Estos resultados coinciden con los publicados por Tam et al.²² Estos autores en un estudio piloto no hallaron modificación de los parámetros del perfil lipídico en el grupo de pacientes bajo tratamiento con anti TNF- α , aunque dicha terapia se asoció con una disminución en el GIMC y en los parámetros inflamatorios.

Otro trabajo en esta misma línea, publicado por Di Minno et al.⁶⁸, no encontró diferencias en el número de pacientes con APs y síndrome metabólico en función de si recibían o no terapia biológica.

Realizamos una búsqueda bibliográfica de estudios que valoran el efecto de la terapia biológica sobre el perfil lipídico en pacientes afectados de otras enfermedades reumatológicas inflamatorias, dado las escasas publicaciones existentes al respecto en pacientes con APs. Van Eijk et al.⁹¹ encontraron un aumento significativo en los niveles de CT, HDL-C y Apo-A1 así como una mejoría en la relación Apo-B/Apo-A1 en 92 pacientes con espondilitis anquilosante después de 3 meses de tratamiento con Etanercept. Por otro lado, Irace et al.⁹² hallaron una disminución significativa en los niveles de CT en 10 pacientes con AR tras cada infusión de Infliximab. No obstante, esta valoración puntual sobre el CT no refleja el verdadero efecto de dicha terapia sobre el proceso arteriosclerótico. Cauza et al.⁹³ encontraron en pacientes con AR tras varias semanas de recibir IFX, que los niveles de HDL-C y el IAT fueron significativamente menores en comparación con los valores basales al inicio del tratamiento. Otro estudio llevado a cabo por Popa et al.⁹⁴ en pacientes con AR concluyó un incremento significativo en los niveles de HDL-C y una mejoría en el IAT tras 2 semanas de tratamiento con Adalimumab. Por último, mencionar el trabajo realizado por Vis et al.⁹⁵ en pacientes con AR que detecta a las 2 y 6 semanas de la administración de Infliximab un aumento significativo en los niveles del HDL-C .

Como vemos la mayoría de los estudios demuestran que la terapia con anti TNF- α tienen un efecto beneficioso sobre el perfil lipídico, lo cual queda también patente en el estudio de Jacobbson et al.⁹⁶ en el que se valoró el posible efecto beneficioso del tratamiento con anti TNF- α sobre las complicaciones cardiovasculares.

El hecho de que nuestro estudio no encontrase diferencias significativas en los parámetros del perfil lipídico según los pacientes estuvieran o no bajo terapia biológica puede explicarse por el grupo pequeño de pacientes que recibían tratamiento con anti TNF- α , por el buen perfil lipídico de nuestros pacientes consecuencia de los criterios de selección utilizados así como por el diseño de nuestro estudio.

CONCLUSIONES

VI. Conclusiones

1. Los pacientes con artritis psoriásica sin factores de riesgo cardiovascular presentan un mayor grosor de la íntima media carotídea valorada ecográficamente, expresión de una arteriosclerosis subclínica, en comparación con los controles.
2. En los pacientes con artritis psoriásica sin factores de riesgo cardiovascular, los niveles séricos de la proteína C reactiva anual, HDL-C, LDL-C y el índice aterogénico son predictores para el desarrollo de la arteriosclerosis subclínica. Destacamos que por cada incremento de 1mg/dl en los niveles séricos de la proteína C reactiva anual se produce un aumento de 44,34 μm en los valores del grosor de la íntima media carotídea.
3. Los pacientes con artritis psoriásica sin factores de riesgo cardiovascular clasificados como de riesgo cardiovascular alto-muy alto en base al SCORE calibrado para España, presentaron mayores valores en el grosor de la íntima media carotídea y mayor porcentaje de placas en comparación con el resto de pacientes con artritis psoriásica con riesgo cardiovascular bajo-intermedio.
4. Los pacientes con artritis psoriásica sin factores de riesgo cardiovascular bajo terapia biológica (antagonistas del TNF- α) presentaron mayores niveles séricos del TNF- α . La terapia biológica no presentó asociación con el grosor de la íntima media carotídea, con el resto de los parámetros inflamatorios ni con los parámetros de perfil lipídico estudiados.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Cañete JD, Gómez JJ, González MA. Manual SER de las enfermedades Reumáticas. Quinta edición. 2009. Editorial Elsevier. Páginas 110-138.
- 2) Moll J, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 1973; 3:55-78.
- 3) O'Neill T, Silman AJ. Psoriatic arthritis. Historical background and epidemiology. *Baillieres Clin Rheumatol* 1994; 8: 245-261.
- 4) Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA. Incidence and prevalence of psoriatic arthritis: a systematic review. *J Rheumatol* 2008; 35: 1354-1358.
- 5) Zeng QY, Chen R, Darmawan J et al. Rheumatic disease in Cina. *Arthritis Res Ther* 2008; 10: R17.
- 6) Gladman DD. Psoriatic arthritis. *Dermatol Ther* 2009; 22: 40-55.
- 7) Firestein GS, Budd RC, Harris ED, McInnes IB, Ruddy S, Sargent JS. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. Eight edition. 2008. Editorial Sanders Elsevier. Páginas 1201-1219.
- 8) Milikowsky C and Berman I. *Atlas de Histopatología*. Marban 2001. Segunda edición. Páginas 362-364.
- 9) Braun J, Bollow M, Remlinger G, Eggens U, Rudwaleit M, Distler A et al. Prevalence of spondyloarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 58-67.
- 10) Fernandez JL y Pértega S. Nuevos criterios de clasificación de artritis psoriásica. *Reumatol Clin*. 2007; 3 Supl 2: S10-5
- 11) Taylor W, Gladman D, Helliell P et al. Classification criteria for psoriatic arthritis. Development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum* 2006 August; 54(8): 2665-73.
- 12) Dougados M, Van der Linden SM, Jhulin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, et al. The European Spondyloarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondyloarthropathy. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 1218-27.
- 13) Van der Linden S, Van der Heijden D. Classification of spondyloarthropathies. *Rheumatol* 2003, 1149-51.
- 14) Collantes E, Fernández Sueiro JL, García Vicuña R, et al. Actualización del consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de antagonistas del FNT- α en las espondiloartritis, incluida la artritis psoriásica. *Reumatología clínica* 2007; 3 supl 2: S61-71.

- 15) Fernández JL, Juanola x, Cañete J, Torre JC, García R, Queiro R, Ariza- Ariza R, Batlle E y Loza E. Documento SER de consenso sobre el uso de terapias biológicas en la artritis Psoriásica 2011. *Reumatol Clin.* 2011; 7(3): 179–188.
- 16) Gladman DD, Antoni C, Mease P, Clegg DO, Nash P. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course and outcome. *Ann Rheum Dis* 2005; 64 suppl 2: ii14-7.
- 17) Wonk K, Gladman DD, Husted J, Long JA, Farewell VT. Mortality studies in psoriatic arthritis: results from a single outpatient clinic. I. Causes and risk of death. *Arthr Rheum* 1997; 40: 1868-72.
- 18) Gladdman DD, Farewell VT, Wong K, Husted J. Mortality studies in psoriatic arthritis: results from a single outpatient clinic. II. Prognostic indicators for death. *Arthr Rheum* 1998; 41: 1103-10.
- 19) Shbeeb M, Uramoto KM, Gibson LE, O`Fallon WM, Gabriel SE. The epidemiology of posriatic arthritis in Imstead County, Minnesota, USA, 1982-1991. *J. Rheumatol* 2000; 27: 1247-50.
- 20) 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 ankylosin spondylitis. *J Rheumatol* 2006; 33: 2167-72.
- 21) Kimhi O, Caspi D, Bornstein NM, Maharshak N, Gur Alexander, Arbel Y et al. Prevalence and risk factors of atherosclerosis in patients with psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 36: 203-209.
- 22) Tam LS, Shang Q, Li EK, et al. Subclinical carotid atherosclerosis in patients with psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 59:1322-31.
- 23) Tam LS, Tomlinson B, Chu TT, Li M, Leung YY, Kwok L, Li TK, Yu T, Zhu YE, Wong KC, Kun WL y Li EK. Cardiovascular risk profile of patients with psoriatic arthritis compared to controls – the role of inflammation. *Rheumatology* 2008. 47: 718-723.
- 24) Gonzalez-Juanatey C, Amigo E, Miranda JA, Testa A, Revuelta J, García C, Martín J, Llorca J y Gonzalez-Gay MA. Lack of echocardiographic and doppler abnormalities in psoriatic arthritis patients without clinically evident cardiovascular or classic atherosclerosis risk factors. *Semin Arthritis Rheum* 2006. 35: 333-339.

- 25) Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Miranda-Fillooy JA, Amigo-Diaz E, Testa A, García-Porra C, Martin J y Gonzalez-Gay MA. Endothelial dysfunction in Psoriatic Arthritis patients without clinically evident cardiovascular disease or classic atherosclerosis risk factors. *Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research)* Vol. 57, Nº 2. March 15, 2007, pp 287-293.
- 26) Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Amigo-Diaz E, Dierssen T, Martin J y Gonzalez-Gay MA. High prevalence of subclinical atherosclerosis in psoriatic arthritis patients without clinically evident cardiovascular disease or classic atherosclerosis risk factors. *Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care Research)* Vol. 55, Nº 6, August 15. 2007, pp 1074-1080.
- 27) Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Vazquez T, Gomez I, Miranda JA, Paz J, Martin J y Llorca J. Asymptomatic hiperuricemia and serum uric acid concentration correlate with subclinical atherosclerosis in psoriatic arthritis patients without clinically evident cardiovascular disease. *Semin Arthritis Rheum* 2009. 39: 157-162, pp 157-162.
- 28) Carmona L, Loza E, Martínez JA et al. Guía de Práctica Clínica sobre el manejo de pacientes con Espondiloartropatías – ESPOGUIA 2009. Sociedad Española de Reumatología.
- 29) Pereira IA, Ferreira E. The role of inflammation, humoral and cell mediated autoimmunity in the pathogenesis of atherosclerosis. *Swiss Med Wkly* 2008; 138 (37-38): 534-539.
- 30) Ansell Benjamin, Watson KE, Fogelman AM. High density lipoprotein function. *Recent Advances. J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1792-8.
- 31) Novo S. Corrado. Role of inflammation and infection in vascular disease. *Acta Chir Belg* 2005; 105: 567-79.
- 32) Ansell BJ. Targeting the anti inflammatory effects of high density lipoprotein. *Am J Cardiol* 2007; 100 (suppl:3N-9N).
- 33) Navab M, Anantharamaiah GM, GiFogelman AM. The role of high density lipoprotein in inflammation. *Trends Cardiovasc Med* 2005; 15: 158-61.
- 34) Lowestein CH.J. Cameron SJ. High density lipoprotein metabolism and endothelial function. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2010. 17; 166-170.

- 35) Jahangiri A. High density lipoprotein and the acute phase response. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2010; 17: 156-60.
- 36) Gonzalez MA, Selwyn AP. Endothelial function, inflammation and prognosis in cardiovascular disease. *Am J Med* 2003; 115 (8A): 99S-106S.
- 37) Movva R and Rade DJ. Laboratory assessment of HDL heterogeneity and function. *Clinical Chemistry* 2008; 54:5 788-800.
- 38) DeGoma EM, DeGoma R and Rader DJ. Beyond High density lipoprotein cholesterol levels: Evaluating high density lipoprotein function as influenced by novel therapeutic approaches. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 51: 2199-2211.
- 39) Schwartz G. High density lipoprotein cholesterol as a risk factor and target of therapy after acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2009; 104 (suppl): 46E-51E.
- 40) José M^a Lobos JA, Royo-Bordonada MA, Brotons C, Álvarez L, Armario P, Maiques A, Mauricio D, Sans S, Villar F, Lizcano A, Gil A, Álvaro F, Conthe P, Luengo E, Del Río A, Cortés O, Santiago A, Vargas MA, Martínez M, Lizarbe V. Guía Europea de Prevención Cardiovascular en la Práctica Clínica. Adaptación Española del CEIPC 2008. *Rev Esp Salud Pública* 2008; N° 6; 82: 581-616.
- 41) 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*, May 16, 2001—Vol 285, No. 19: 2486-2497.
- 42) Graham I, Atar D, Borch K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, Dallongeville J, De Backer G, Ebrahim S, Gjelsvik B, Herrmann C, Hoes A, Humphries S, Knapp M, Perk J, Priori S, Pyörälä K, Reiner Z, Ruilope L, Sanz S, Scholte W, Weissberg P, Wood D, Yarnell J y Zamorano JL. European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice: Executive summary. Forth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation* 2007, 14 (Supp 2): E1-E40.
- 43) Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, Najjar SS, Rembold CM, Post WS. 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. February 2008 Volume 21 Number 2: 93-110.

- 44) Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, Csiba L, Desvarieux M, Ebrahim S, Fatar M, Hernandez R, Jaff M, Kownator S, Prati P, Rundek T, Sitzer M, Schminke U, Tardif JC, Taylor A, Vicaut E, Woo KS, Zannad F, and Zureik M. Mannheim Carotid Intima-Media Thickness Consensus (2004–2006) An Update on Behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim - Germany 2004 and Brussels-Belgium 2006. *Cerebrovasc Dis* 2007; 23:75–80.
- 45) Lorenz MW, von Kegler S, Steinmetz H, Markus HS, Sitzer M. Carotid intima-media thickening indicates a higher vascular risk across a wide age range: prospective data from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). *Stroke* 2006; 37:87-92.
- 46) Kitamura A, Iso H, Imano H, Ohira T, Okada T, Sato S, et al. Carotid intima-media thickness and plaque characteristics as a risk factor for stroke in Japanese elderly men. *Stroke* 2004; 35:2788-94.
- 47) Rosvall M, Janzon L, Berglund G, Engstrom G, Hedblad B. Incident coronary events and case fatality in relation to common carotid intima-media thickness. *J Intern Med* 2005; 257:430-7.
- 48) Van der Meer I, Bots ML, Hofman A, del Sol AI, van der Kuip DA, Witteman JC. Predictive value of noninvasive measures of atherosclerosis for incident myocardial infarction: the Rotterdam study. *Circulation* 2004; 109:1089-94.
- 49) Hunt KJ, Sharrett AR, Chambless LE, Folsom AR, Evans GW, Heiss G. Acoustic shadowing on B-mode ultrasound of the carotid artery predicts CHD. *Ultrasound Med Biol* 2001; 27:357-65.
- 50) Salonen JT, Salonen R. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb* 1991; 11:1245-9.
- 51) Prabhakaran S, Rundek T, Ramas R, Elkind MS, Paik MC, Boden-Albala B, et al. Carotid plaque surface irregularity predicts ischemic stroke: the Northern Manhattan Study. *Stroke* 2006; 37: 2696-701.

- 52) Stork S, van den Beld AW, von Schacky C, Angermann CE, Lamberts SW, Grobbee DE, et al. Carotid artery plaque burden, stiffness, and mortality risk in elderly men: a prospective, population-based cohort study. *Circulation* 2004; 110:344-8.
- 53) Wyman RA, Mays ME, McBride ME, Stein JH. Ultrasound-detected carotid plaque as a predictor of cardiovascular events. *Vasc Med* 2006; 31:123-30.
- 54) Nagai Y, Metter EJ, Earley CJ, Kemper MK, Becker LC, Lakatta EG, et al. Increased carotid artery intimal-medial thickness in asymptomatic older subjects with exercise-induced myocardial ischemia. *Circulation* 1998; 98:1504-9.
- 55) Virmani R, Avolio AP, Mergner WJ, Robinowitz M, Herderick EE, Cornhill JF, et al. Effect of aging on aortic morphology in populations with high and low prevalence of hypertension and atherosclerosis: comparison between occidental and Chinese communities. *Am J Pathol* 1991; 139: 1119-29.
- 56) 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. *J Rheumatol.* 2006; 33:2167–2172.
- 57) Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB, Cannuscio CC, Mandl LA, Manson JE, Stampfer MJ, Curhan GC. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation.* 2003; 107:1303–1307.
- 58) Van DS, McColl G, Wicks IP. Accelerated atherosclerosis: an extraarticular feature of rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum.* 2002; 46:862–873.
- 59) Del Rincon ID, Williams K, Stern MP, Freeman GL, Escalante A. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum.* 2001; 44: 2737–2745.
- 60) Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, Ballman KV, Gabriel SE. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum.* 2005; 52:722–732.
- 61) Kumeda Y, Inaba M, Goto H, Nagata M, Henmi Y, Furumitsu Y, Ishimura E, Inui K, Yutani Y, Miki T, Shoji T, Nishizawa Y. Increased thickness of the arterial intima-media detected by ultrasonography in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2002; 46:1489 –1497.
- 62) Maki-Petaja KM, Hall FC, Booth AD, Wallace SM, Yasmin, Bearcroft PW, Harish S, Furlong A, McEniery CM, Brown J, Wilkinson IB. Rheumatoid arthritis is associated

- with increased aortic pulse-wave velocity, which is reduced by anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. *Circulation*. 2006; 114:1185–1192.
- 63) Vaudo G, Marchesi S, Gerli R, Allegrucci R, Giordano A, Siepi D, Pirro M, Shoenfeld Y, Schillaci G, Mannarino E. Endothelial dysfunction in young patients with rheumatoid arthritis and low disease activity. *Ann Rheum Dis*. 2004; 63:31–35.
- 64) Sari I, Okan T, Akar S, Cece H, Altay C, Secil M, Birlik M, Onen F, Akkoc N. Impaired endothelial function in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2006; 45:283–286.
- 65) Heiberg MS, Koldingsnes W, Mikkelsen K, Rodevand E, Kaufmann C, Mowinckel P, Kvien TK. The comparative one-year performance of anti-tumor necrosis factor alpha drugs in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: results from a longitudinal, observational, multicenter study. *Arthritis Rheum*. 2008; 59:234–240.
- 66) Jacobsson LT, Turesson C, Gulfe A, Kapetanovic MC, Petersson IF, Saxne T, Geborek P. Treatment with tumor necrosis factor blockers is associated with a lower incidence of first cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2005; 32:1213–1218.
- 67) Dixon WG, Watson KD, Lunt M, Hyrich KL, Silman AJ, Symmons DP. Reduction in the incidence of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis who respond to anti-tumor necrosis factor alpha therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum*. 2007; 56:2905–2912.
- 68) Di Minno MND, Lervolino S, Peluso R, Scarpa R and Di Minno G. Carotid intima media thickness in psoriatic arthritis differences between tumor necrosis factor alfa blockers and traditional disease modifying antirheumatic drugs. *Thromb Vasc Biol*. 2011; 31: 705-712.
- 69) Tam LS, Li EK, Shang Q, Tomlinson B, Li M, Leung YY, Pang Kuan W, Kwok LW, Li TK, Zhu Y, Ku EW, Yip G and Yu CM. Tumour necrosis factor alpha blockade is associated with sustained regression of carotid intima-media thickness for patients with active psoriatic arthritis: a 2 year pilot study. *Ann Rheum Dis* (2010).

- 70) Angel K, Provan SA, Gulseth HL, Mowinckel P, Krien TK, Atar D. Tumor necrosis factor alpha antagonists improve aortic stiffness in patients with inflammatory arthropathies. A controlled study. *Hypertension* 2010; 55: 333-338.
- 71) Hurlimann D et al. Anti tumor necrosis factor α treatment improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis. *Circulation* 106, 2184-2187 (2002).
- 72) Bilsborough W et al. Anti tumor necrosis factor α therapy over conventional therapy improves endothelial function in adults with rheumatoid arthritis. *Rheumatol. Int.* 26, 1125-1131 (2006).
- 73) Gonzalez-Juanatey C, Testa A, Garcia-Castelo A, Garcia-Porrúa C, Llorca J, Gonzalez-Gay M. Active but transient improvement of endothelial function in rheumatoid arthritis patients undergoing long term treatment with anti-tumor necrosis factor alpha antibody. *Arthritis Rheum* 2004; 51: 447–50.
- 74) Bosello S et al. TNF- α blockade induces a reversible but transient effect of endothelial dysfunction in patients with long standing severe rheumatoid arthritis. *Clin. Rheumatol* 27, 833-839 (2008).
- 75) Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Sanchez Andrade A, Garcia-Porrúa C, Martin J, Gonzalez-Gay MA. Short-term adalimumab therapy improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis refractory to infliximab. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24: 309–12.
- 76) Sidiropoulos PI, Siakka K, Raptopoulou A, Kritikos H, et al. Sustained improvement of vascular endothelial function during anti TNF alpha treatment in rheumatoid arthritis patients. *Scand J Rheumatol* 2009; 38: 6-10.
- 77) Szekanecz Z, Kerekes G and Soltész P. Vascular effects of biologic agents in RA and spondyloarthropathies. *Nat. Rev. Rheumatol.* 5; 677-684 (2009).
- 78) Kerekes G et al. Effects of rituximab treatment on endothelial dysfunction and lipid profile in rheumatoid arthritis. *Clin. Rheumatol* 28, 705-710 (2009).
- 79) Gonzalez-Juanatey C et al. Short term improvement of endothelial function in rituximab treated rheumatoid arthritis patients refractory to tumor necrosis factor alpha blocker therapy. *Arthritis Rheum.* 59, 1821-1824 (2008).
- 80) M Van Eijk I et al. Microvascular function is impaired in ankylosing spondylitis and improves after tumour necrosis factor alpha blockade. *Ann. Rheu. Dis* 68, 362-366 (2009).

- 81) Eder L, Zisman D, Barzilai M, Laor A, Rahat M, Rozenbaum M et al. Subclinical atherosclerosis in psoriatic arthritis: A case control study. *J Rheumatol* 2008; 35: 877-882.
- 82) Mazlam S, Mohamed M, Hussein F, Shamsuddin K, Azhar S and Basri H. A study of intima media thickness and their cardiovascular risk factors in patients with psoriatic arthritis. *Acta Medica (Hradec Králové)* 2009; 52 (3): 107 – 116.
- 83) Atzeni F, Turiel M, Boccassini L, Sitia S, Tomasoni L, Battellino M et al. Cardiovascular involvement in psoriatic arthritis. *Reumatismo* 2011; 63 (3): 148-154.
- 84) Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med.* 2000 Mar 23; 342(12): 836 - 843.
- 85) Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, Eda S, Eiriksdottir G, Rumley A, Lowe GD, Pepys MB, Gudnason V. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med.* 2004 Apr 1; 350(14): 1387 - 1397.
- 86) Del Porto F, Lagana B, Lai S, Nofroni F, Tinti F, Vitale M et al. Response to anti-tumour necrosis factor alpha blockade is associated with reduction of carotid intima-media thickness in patients with active rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2007; 46: 1111-1115.
- 87) Szabó Z. Effects of rituximab and adalimumab on vascular function in established and early rheumatoid arthritis. *Hung Rheumatol* 49, 137 (2008).
- 88) Wong M. Infliximab improves vascular stiffness in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008; 68: 1277-1284.
- 89) Sattar N, Crompton P, Cherry L, Kane D, Lowe G, McInnes IB. Effects of tumour necrosis factor blockade on cardiovascular risk factors in psoriatic arthritis: a double blind, placebo controlled study. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 831-839.
- 90) Di Micco P, Ferrazzi P, Libré L, Mendolicchio L, Quarglia I, De Marco M et al. Intima media thickness evolution after treatment with infliximab in patients with rheumatoid arthritis. *Int Journal General Medicine* 2009; 2: 141-144.

- 91) Van Eijk C, De Vries MK, Levels JHM, Peters MJL, Huizer EE, Dijkmans BAC et al. Improvement of lipid profile is accompanied by atheroprotective alterations in high density lipoprotein composition upon tumour necrosis factor blockade. *Arthritis & Rheumatism* 2009. Vol. 60, 5: 1324-1330.
- 92) Irace C, Mancuso G, Fiaschi E, et al. Effect of anti TNF alpha therapy on arterial diameter and wall shear stress and HDL cholesterol. *Atherosclerosis* 2004; 17 (1): 113-118.
- 93) Cauza E, Cauza K, Hanusch-Enserer U, et al. Intravenous anti TNF-alpha antibody therapy leads to elevated triglyceride and reduced HDL cholesterol levels in patients with rheumatoid and psoriatic arthritis. *Wien Klin Wochenschr* 2002; 114 (23-24): 1004-1007.
- 94) Popa C, Netea MG, Radstake T, et al. Influence of anti.tumor necrosis factor therapy on cardiovascular risk factors in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64 (2): 303-305.
- 95) Vis M, Nurmohamed MT, Wolbink G, et al. Short term effects of infliximab on the lipi profile in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005; 32: 252-255.
- 96) Jacobsson LTH, Tureson C, Gulfe A, et al. Low incidence of first cardiovascular event in rheumatoid arthritis patients treated with TNF-blockers. *Arthritis Rheum* 2003; 48: S241.