

**UNIVERSIDAD DE CANTABRIA**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DEPARTAMENTO DE CIENCIAS MÉDICAS Y QUIRÚRGICAS**



**TESIS DOCTORAL**

**“EVALUACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON  
ESPONDILOARTRITIS PREDOMINANTEMENTE AXIAL”**

AUTOR

***Javier Rueda Gotor***

DIRECTORES

***Miguel Ángel González-Gay Mantecón***

***Javier Llorca Díaz***

***Santander 2016***





Miguel Ángel González-Gay Mantecón, Profesor Titular de Medicina (Reumatología) de la Universidad de Cantabria, y Javier Llorca Díaz, Catedrático de Medicina Preventiva y Salud Pública de la Universidad de Cantabria,

**CERTIFICAN:**

Que el trabajo titulado *Evaluación Del Riesgo Cardiovascular En Pacientes Con Espondiloartritis Predominantemente Axial*, que presenta D. *Javier Rueda Gotor* para optar al grado de Doctor ha sido realizado bajo nuestra dirección y reúne las características de originalidad y rigor científico requeridas.

Y para que conste y surta los efectos oportunos, expiden el presente certificado en Santander, a 17 de abril de 2016.



*En primer lugar, quiero mostrar mi agradecimiento a mis directores de tesis, por su apoyo, su inestimable e imprescindible ayuda y por su implicación en este trabajo.*

*A Miguel Ángel González-Gay, por mostrarme el camino y ayudarme a recorrerlo; todo un privilegio.*

*A Alfonso Corrales, mi “maestro ecografista”, sin cuyas enseñanzas esta tesis no hubiera sido posible.*

*Y a todos los compañeros que han contribuido en mayor o menor medida a llevar a cabo este trabajo.*

*Quiero dedicarle esta tesis a Laura, por su comprensión y por su apoyo en este proyecto; y por los que nos quedan por compartir.*

*A mis padres, a mi hermano Juan y a Lorena, orgulloso y agradecido de poder contar con ellos incondicionalmente.*

*A mis amigos, por permitirme poder presumir de rodearme de las mejores personas que conozco.*



# INDICE

	<b>Página</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	11
1.1. Espondiloartritis axial: Definición y criterios de clasificación.....	13
1.2. Riesgo cardiovascular en las enfermedades inflamatorias .....	15
1.2.1. Morbimortalidad cardiovascular .....	15
1.2.2. Proceso de aterosclerosis acelerada .....	15
1.2.3. Factores Implicados .....	16
1.3. Riesgo cardiovascular en la espondiloartritis axial .....	19
1.3.1. Peculiaridades de las espondiloartritis axial .....	19
1.3.2. Riesgo cardiovascular en la espondilitis anquilosante Vs espondiloartritis axial no radiológica .....	20
1.3.3. Morbimortalidad cardiovascular .....	20
1.3.4. Proceso de aterosclerosis acelerada .....	21
1.3.5. Factores Implicados .....	22
• Factores de riesgo cardiovascular clásicos .....	22
• Proceso inflamatorio.....	24
• Factores específicos de la enfermedad .....	26
• Tratamientos recibidos .....	28
1.4. Evaluación del riesgo cardiovascular.....	29
1.4.1. Evaluación del riesgo cardiovascular en la población general.....	29
1.4.2. Evaluación del riesgo cardiovascular en la espondilitis anquilosante..	33
<b>2. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</b> .....	37
2.1. Justificación .....	39
2.2. Hipótesis .....	39
2.3. Objetivos.....	40
<b>3. MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	41
3.1. Pacientes.....	43
3.1.1. Criterios de inclusión .....	43
3.1.2. Criterios de exclusión.....	44
3.1.3. Consentimiento informado .....	46
3.1.4. Recogida de datos .....	46
• Revisión de historia clínica .....	46
• En el momento del reclutamiento .....	48

3.2. Controles.....	49
3.3. Examen mediante ultrasonografía carotídea .....	49
3.4. Evaluación del riesgo cardiovascular mediante escalas de riesgo .....	
cardiovascular tradicionales .....	53
3.5. Análisis estadístico.....	54
<b>4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....</b>	<b>57</b>
4.1. Artículo primero. Rueda-Gotor J, Corrales A, Blanco R, et al. Atherosclerotic disease in axial spondyloarthritis: increased frequency of carotid plaques. Clin Exp Rheumatol. 2015 May-Jun;33(3):315-2059 .....	59
4.1.1. Resultados .....	59
4.1.2. Discusión .....	66
4.1.3. Separata de artículo 1º (Rueda-Gotor J 2015).....	69
4.2. Artículo segundo. Rueda-Gotor J, Llorca J, Corrales A et al. Subclinical atherosclerosis is not increased in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis. Clin Exp Rheumatol. 2016 Jan-Feb;34(1):159-6077 .....	77
4.2.1. Resultados .....	77
4.2.2. Discusión .....	82
4.2.3. Separata de artículo 2º (Rueda-Gotor J 2016).....	85
4.3. Artículo tercero. Rueda-Gotor J, Llorca J, Corrales A et al. Carotid ultrasound in the cardiovascular risk stratification of patients with ankylosing spondylitis: results of a population-based study. Clin Exp Rheumatol. 2016 (in press) .....	89
4.3.1. Resultados .....	89
4.3.2. Discusión .....	98
4.3.3. Separata de artículo 3º (Rueda-Gotor J 2016).....	103
<b>5. DISCUSIÓN FINAL.....</b>	<b>129</b>
<b>6. CONCLUSIONES.....</b>	<b>149</b>
<b>7. BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>153</b>
<b>ANEXO. OTROS ARTICULOS RELACIONADOS CON ESTA TESIS EN LOS QUE HA PARTICIPADO EL DOCTORANDO.....</b>	<b>173</b>

## **ABREVIATURAS**

**ACR:** American College of Rheumatology

**ACVA:** Accidente cerebrovascular

**AINEs:** Antiinflamatorios no esteroideos

**AIT:** Ataque isquémico transitorio

**APCC:** Anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado

**AR:** artritis reumatoide

**ASAS:** Assessment of SpondyloArthritis international Society

**ASDAS:** Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score

**BASDAI:** Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

**BASFI:** Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index

**BASMI:** Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index

**CV:** cardiovascular

**CC-GIM:** Grosor íntima-media de arteria carótida común

**DE:** Desviación estándar

**DM:** Diabetes mellitus

**EA:** Espondilitis Anquilosante

**EAP:** Enfermedad arterial periférica

**EII:** enfermedad inflamatoria intestinal

**EsP:** Espondiloartritis

**EsP-ax:** Espondiloartritis axial

**EULAR:** European League Against Rheumatism (Liga Europea contra el Reumatismo)

**FAMEs:** fármacos modificadores de la enfermedad

**FR:** Factor reumatoide

**FRS:** Framingham Risk Score

**HDL-C:** Colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad

**HTA:** hipertensión arterial

**IL:** interleukina

**IC:** Intervalo de confianza

**IQR:** Rango intercuartílico

**LDL-C:** Colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad

**LES:** lupus eritematoso sistémico

**MASES:** Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score.

**OR:** Odds ratio

**PCR:** Proteína C-reactiva

**RF:** Radiofrecuencia

**RM:** Resonancia magnética

**RR:** Riesgo relativo

**RRS:** Reynolds Risk Score

**Rx:** radiografía

**SCORE:** Systematic COronary Risk Evaluation

**SCORE-IA:** SCORE índice aterogénico

**SCORE-CT:** SCORE colesterol total

**SCORE<sub>m</sub>:** SCORE modificado por EULAR

**TAD:** Tensión arterial diastólica

**TAS:** Tensión arterial sistólica

**TFG:** Tasa de filtrado glomerular

**TNF-  $\alpha$ :** factor de necrosis tumoral alfa

**US:** Ultrasonografía

**VSG:** Velocidad de sedimentación globular

# **1. INTRODUCCIÓN**



## **1.1 ESPONDILOARTRITIS AXIAL: DEFINICIÓN Y CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN.**

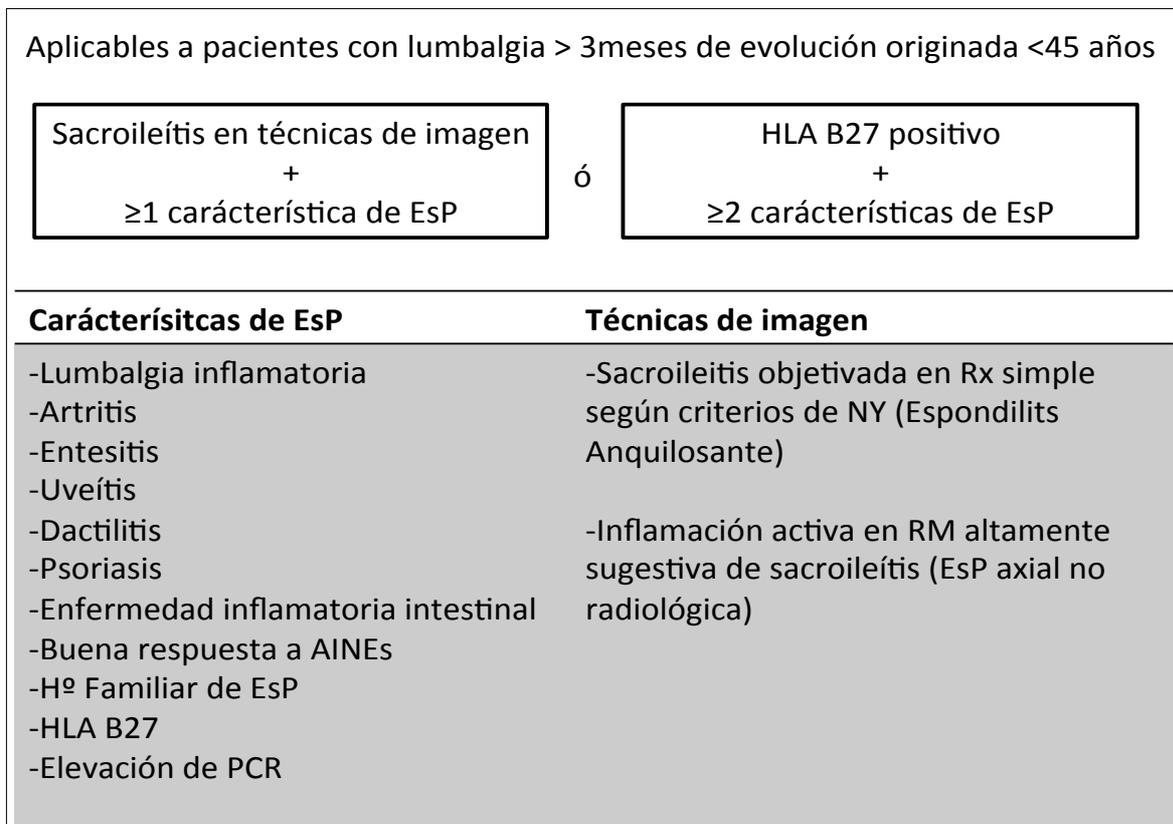
Las espondiloartritis (EsP) son un grupo de enfermedades inflamatorias fuertemente asociadas al antígeno de histocompatibilidad HLA B27 y caracterizadas por la afectación del esqueleto axial, articulaciones periféricas y entesis, así como por determinadas afectaciones extra-articulares [uveítis, psoriasis, enfermedad inflamatoria intestinal (EII)...].

Tradicionalmente se han incluido dentro de las EsP a distintas entidades: Espondilitis Anquilosante (EA), artritis psoriásica, Artritis asociada a las EII, artritis reactiva, espondiloartritis indiferenciada, y Artritis crónica juvenil. Recientemente el grupo de trabajo internacional ASAS ha propuesto una nueva clasificación para las pacientes con EsP, agrupándolos en dos subtipos diferenciados según el tipo de afectación: EsP predominantemente periférica (1) y EsP predominantemente axial (EsP-ax) (2). En este último grupo, caracterizado por la presencia de dolor lumbar crónico en pacientes menores de 45 años, se incluyen a su vez dos tipos de pacientes. Por un lado distinguimos a los pacientes con sacroiliitis radiológica, tradicionalmente diagnosticados de EA. Existe además otro tipo de pacientes en los que, o bien la afectación sacroílica se objetiva en RM y no en la radiografía (Rx) simple, o bien no presentan sacroilitis pero son HLA B27 positivos y presentan determinadas características adicionales típicas de las EsP (figura 1).

Este nuevo subgrupo de EsP-ax sin sacroilitis en la Rx simple se denomina EsP-ax no radiológica, y presenta algunas características distintivas de la EA tradicional: inferiores niveles de proteína C reactiva (PCR) (3,4,5,6), menor actividad de la enfermedad medida por el índice Ankylosing Spondylitis Disease

Activity Score (ASDAS) (4,5), menor limitación funcional y física medidas por los índices Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI) (3,7) y Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI) (3,6,8), menor prevalencia de sindesmofitos (8), mayor proporción de mujeres (3,4,8), así como una tendencia a menor tiempo de evolución de la enfermedad (3,8,9).

Figura 1. Criterios ASAS 2010 espondiloartritis axial.



## **1.2. RIESGO CARDIOVASCULAR EN LAS ENFERMEDADES INFLAMATORIAS.**

**1.2.1. Morbimortalidad cardiovascular.** En los últimos años numerosos estudios epidemiológicos han demostrado un aumento del riesgo cardiovascular (CV) asociado a las enfermedades inflamatorias crónicas (10). En la artritis reumatoide (AR), la enfermedad mejor conocida en este aspecto, sendos metaanálisis han demostrado recientemente un incremento de en torno al 50% en la mortalidad y en la morbilidad de origen CV (11,12). Este hallazgo no se circunscribe únicamente a la AR, sino que ha sido reportado también en otras enfermedades inflamatorias como son el lupus eritematoso sistémico (LES) (13,14), la psoriasis (15) y la EII (16).

### **1.2.2. Proceso de aterosclerosis acelerada.**

El incremento del riesgo CV en este tipo de enfermedades parece responder al desarrollo de un proceso de aterogénesis acelerada. 2 hallazgos apoyan su existencia:

- Por un lado el incremento de la incidencia de enfermedades CV ateroscleróticas sintomáticas observado en estos pacientes: cardiopatía isquémica, accidentes cerebrovasculares isquémicos, arteriopatía periférica...
- Por otro lado el aumento de la enfermedad aterosclerótica subclínica evidenciada por distintas técnicas de imagen. Debido a su inocuidad y sencillez de realización, la ultrasonografía (US) es una de las más utilizadas para su estudio. La US permite detectar, mediante la medición de la vasodilatación mediada por flujo de la arteria humeral, la existencia de

disfunción endotelial (17), que se considera como el estadio más inicial de la enfermedad. Además, la afectación macrovascular ya establecida puede ser identificada mediante el estudio ultrasonográfico de la arteria carótida a través de la detección de placas carotídeas y de la medición del espesor íntima-media de la carótida común (CC-GIM) (18). Tanto la presencia de placas como un valor de CC-GIM superior a 0,9 mm son considerados indicadores de aterosclerosis generalizada y han demostrado estar asociados con el desarrollo de eventos CV futuros (19). Diversos estudios demuestran la existencia de disfunción endotelial en los pacientes con LES y con AR, tanto en casos de enfermedad evolucionada (20) como en pacientes jóvenes y con baja actividad de enfermedad (21). Respecto a la ateromatosis macrovascular subclínica, también en los pacientes con AR hay una mayor prevalencia de placas (22) y valores más elevados de CC-GIM (23) que en controles sanos. Este hallazgo también ha sido evidenciado en el LES (24).

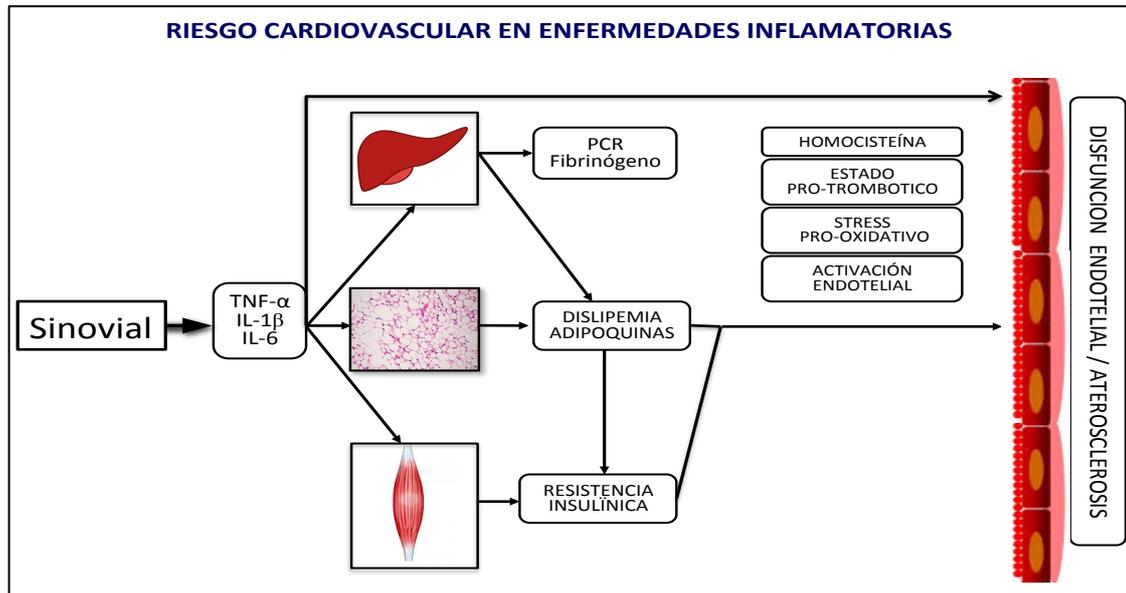
### **1.2.3. Factores Implicados**

Son diversos los factores que han demostrado estar implicados en el aumento del riesgo CV de estas enfermedades.

- **Factores de riesgo cardiovascular clásicos:** Su prevalencia está aumentada en pacientes con enfermedades inflamatorias en comparación con la población general (25). Dicho incremento parece estar al menos parcialmente relacionado con el propio proceso inflamatorio, tal y como se explicará a continuación. Sin embargo, los factores de riesgo clásicos no son capaces de explicar por si solos el aumento del riesgo CV (25).

- Proceso inflamatorio.** El proceso inflamatorio crónico desempeña un rol fundamental en la enfermedad aterosclerótica. La asociación entre la PCR, biomarcador inflamatorio, y la enfermedad CV esta inequívocamente demostrada, tanto en la población general (26) como distintas enfermedades inflamatorias (10). Goodson et al encontraron que los niveles basales de PCR se comportaban como un predictor fiable de mortalidad CV en pacientes con diferentes artropatías inflamatorias que fueron seguidos durante de 10 años (10). El factor de necrosis tumoral alfa (TNF-  $\alpha$ ) y las interleukinas 1 y 6 (IL-1, IL-6) son citocinas proinflamatorias cuyos niveles se encuentran elevados en las enfermedades inflamatorias crónicas (27,28). Estas citocinas circulantes actúan no solo a nivel del endotelio vascular, sino también sobre el tejido adiposo, el músculo-esquelético y a nivel hepático para generar una serie de efectos proaterogénicos: resistencia insulínica, dislipemia, alteraciones protrombóticas (elevación fibrinógeno y factor de Von Willebrand, trombocitosis...), elevación de homocisteína, estrés pro-oxidativo y disfunción endotelial (29) (figura 2).

Figura 2. Acción proaterogénica de las citocinas proinflamatorias a nivel sistémico



- **Factores genéticos.** En la AR se ha identificado el epítipo compartido como un factor relacionado tanto con una mayor disfunción endotelial (30) como con un aumento de la morbimortalidad CV (31). Otros polimorfismos se han relacionado con un mayor riesgo CV tanto en AR (32) como en LES (33).
- **Tratamientos recibidos.** Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y especialmente los corticosteroides pueden contribuir al incremento del riesgo CV (34). Por otro lado el tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad (FAMEs), tanto sintéticos como biológicos, han demostrado efectos positivos sobre la enfermedad aterosclerótica tanto clínica (34) como subclínica (35).
- **Otros factores específicos de cada enfermedad.** Existen además otros factores específicos de cada enfermedad relacionados con el riesgo CV. En el LES se han identificado varios determinantes de riesgo CV como la presencia de anticuerpos anticardiolipina y de anticoagulante lúpico (36), la edad al diagnóstico o la duración de la enfermedad (37). En el caso de la AR otros factores asociados al riesgo CV son la positividad para el factor reumatoide (FR) (38) y el anticuerpo antipéptido cíclico citrulinado (APCC) (39), la presencia de manifestaciones extraarticulares (40) y la duración de la enfermedad (41).

### **1.3. RIESGO CARDIOVASCULAR EN LA ESPONDILOARTRITIS AXIAL.**

#### **1.3.1. Peculiaridades de la espondiloartritis axial.**

El comportamiento CV del las EsP-ax merece una mención aparte, pues presenta una serie de peculiaridades que podrían diferenciarlas del resto de enfermedades inflamatorias:

- Los pacientes con EA tienen una mayor incidencia de afectaciones CV no ateroscleróticas como son la patología aórtica o las arritmias cardiacas (42). Por tanto la morbimortalidad CV en estos pacientes puede verse incrementada a expensas de estas enfermedades no ateroscleróticas.
- La intensidad del proceso inflamatorio, factor proaterogénico clave en el desarrollo de la aterosclerosis precoz de las enfermedades inflamatorias, es manifiestamente inferior en las EsP-ax que la observada en otras patologías como la AR o el LES (43).
- Otras enfermedades inflamatorias como son la psoriasis o la EII, que conllevan de manera intrínseca un incremento del riesgo CV, coexisten con frecuencia en los pacientes con EsP-ax.
- Los corticoesteroides, fármacos reconocidamente proaterogénicos ampliamente utilizados en AR o LES, son escasamente usados en pacientes con EsP-ax, lo cual podría también influir en el perfil CV de estos pacientes.

### **1.3.2. Riesgo cardiovascular en la espondilitis anquilosante vs espondiloartritis axial no radiológica.**

En la actualidad, de los 2 subtipos de EsP-ax existentes, únicamente disponemos de datos sobre el perfil CV de los pacientes con EA. Y es que debido al escaso tiempo transcurrido desde la descripción del subtipo de EsP-ax no radiológica en 2010, no se han realizado hasta el momento estudios referentes al riesgo CV en estos pacientes.

### **1.3.3. Morbimortalidad cardiovascular.**

Numerosos estudios han mostrado en los pacientes con EA un incremento de la morbimortalidad CV en general y de la de tipo aterosclerótico en particular. Un reciente estudio poblacional retrospectivo encontró un incremento del 36% de la mortalidad debida a enfermedad cerebrovascular o coronaria en pacientes con EA en comparación con la población general (44). En 2011 el grupo de Szabo reportó, tras analizar una cohorte de 8616 pacientes de Quebec (Canadá), unos ratios de prevalencia de 1,37 y de 1,25 respectivamente para cardiopatía isquémica y enfermedad cerebrovascular (45). Los resultados de un estudio prospectivo realizado con 6228 pacientes han sido recientemente presentados en el congreso del American College of Rheumatology (ACR) 2015 mostrando unos datos similares, con una hazard ratio de 1,47 para el síndrome coronario agudo y de 1,33 para la enfermedad cerebrovascular (46). En la misma línea un metaanálisis publicado en 2015 mostró un aumento significativo tanto de infarto de miocardio como de enfermedad cerebrovascular en pacientes con EA en comparación con la población general, obteniendo OR de 1,6 y 1,5 respectivamente (47).

#### **1.3.4. Proceso de aterosclerosis acelerada**

Estos datos sobre enfermedad CV de perfil aterosclerótico apuntan, por tanto, a la existencia de una aterogénesis acelerada como mecanismo responsable del aumento del riesgo CV en estos pacientes, tal y como ocurre en AR o LES.

Sin embargo los estudios disponibles sobre la enfermedad CV subclínica no han permitido hasta el momento confirmar su existencia de manera concluyente (48). En el reciente congreso ACR 2015 se comunicaron los resultados de una revisión sistemática sobre la existencia de aterosclerosis subclínica en EA (49). Los autores encontraron que 4 de 6 estudios realizados sobre disfunción endotelial confirmaron su existencia en estos pacientes, mientras que solo la mitad de los 18 estudios que evaluaron el CC-GIM concluyeron que éste se encontraba aumentado con respecto a los controles sanos. Tales discrepancias podrían deberse tanto al pequeño tamaño muestral de los estudios, como a las diferentes técnicas utilizados para la medición del CC-GIM y a las diferencias en cuanto a la edad, duración de la enfermedad o actividad de la misma en los pacientes incluidos en los diferentes estudios. En cuanto a la presencia de placas carotídeas los estudios disponibles son aún más escasos y ofrecen igualmente resultados heterogéneos. Solo 3 estudios hasta la fecha se han propuesto como objetivo principal la comparación de la presencia de placas carotídeas entre pacientes con EA y controles sanos pareados por edad, sexo y factores de riesgo CV clásicos, y ofrecen resultados discrepantes. Mientras que Gonzalez-Juanatey et al encontraron un incremento de su prevalencia en una cohorte de pacientes procedente del norte de España (50), una serie brasileña (51) y otra griega (52) reportaron un porcentaje de placas similar entre pacientes y controles. En la tabla 1 se recogen las principales características de los citados estudios. Como se puede observar, el estudio de Gonzalez-Juanatey et al es de los 3 el que

incluyó pacientes con una mayor duración de la enfermedad, con mayor actividad según BASDAI y menor proporción de pacientes en tratamiento con inhibidores del TNF- $\alpha$ . Estas diferencias podrían contribuir a explicar por qué en estos pacientes se encontró un incremento de la aterosclerosis subclínica, puesto que el periodo de exposición a la respuesta inflamatoria crónica y la intensidad de ésta parecen ser factores patogénicos clave en el desarrollo de la enfermedad aterosclerótica en las enfermedades inflamatorias.

*Tabla 1. Estudios comparativos de prevalencia de placas carotídeas en pacientes con EA sin eventos CV y en controles pareados por edad, sexo y factores de riesgo CV clásicos.*

	Pacientes (n)	Edad media (años) $\pm$ DE	Duración de la enfermedad (años)	Factores de riesgo CV (%)	Anti-TNF (%)	BASDAI	Protocolo del estudio ecográfico	placas carotídeas % (EA Vs controles)
Arida et al 2015	67	47 $\pm$ 12,5	12	Tabaquismo: 55,2 HTA: 32,2 DLP: 14,9	65,6	1,8	Estudio bilateral de carótida común, interna y bulbo	19,4 Vs 29,8
Gonzalez-Juanatey et al 2009	64	52 $\pm$ 14,6	19,1	Tabaquismo: 39,1 HTA: 17,2 DLP: 20,3	32,8	3,04	Estudio de carótida común derecha	29,7 Vs 9,4
Valente et al 2013	42	43 $\pm$ 11,7	15,9	Tabaquismo: 19 HTA: 35,7 DLP: 59,5	66,6	NC	Estudio bilateral de carótida común	19 Vs 17

### 1.3.5. Factores Implicados

- **Factores de riesgo cardiovascular clásicos.** Numerosos trabajos coinciden en mostrar un aumento de los factores de riesgo CV clásicos en los pacientes con EA
  - *Hipertensión arterial.* Han et al, en un estudio comparativo en el que analizaron la prevalencia de distintos factores de riesgo CV en diversas

artropatías inflamatorias, reportaron un ratio de prevalencia de HTA de 1.3 en 1843 pacientes con EA comparado con controles sanos (53). En la misma línea se mostraron los resultados del estudio realizado por Bremander et al en 2011 en una cohorte sueca de pacientes, en la que encontraron una razón de morbilidad estandarizada de 1,98 en el caso de la HTA (54).

- *Dislipemia*. En el citado estudio de Han et al (53), los pacientes con EA también presentaron mayor prevalencia de hiperlipidemia que la población general (Ratio de prevalencia: 1,2) (53). Sin embargo, la alteración característica de las enfermedades inflamatorias consiste en un descenso del colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDL-colesterol) que, aunque frecuentemente se acompaña de un descenso del colesterol total, habitualmente se traduce en un empeoramiento del índice aterógeno (IA) (cociente entre colesterol total y HDL-C) (29). Este perfil lipídico altamente proaterogénico parece estar mediado por la acción de las citocinas pro-inflamatorias sobre el tejido adiposo, hepático y sobre el endotelio (figura 2). Ya en 2004, Peters et al propusieron la implicación de este perfil lipídico proaterogénico en el incremento del riesgo CV en la EA (55). Más recientemente Mathieu et al confirmaron en un metaanálisis la existencia en estos pacientes de un descenso del HDL-C y del colesterol total (56). Los autores encontraron también un aumento de síndrome metabólico en los pacientes analizados. En consonancia con estos datos el grupo de Papagoras reportó en 2014 un aumento del IA en una serie de 71 pacientes con EA (57).

- *Diabetes mellitus*. Los mencionados estudios de Han et al (53) y Bremander et al (54) hallaron también una mayor prevalencia de DM entre los pacientes

con EA, con una ratio de prevalencia de 1,2 y una razón de morbilidad estandarizada de 1,4 respectivamente.

- *Tabaquismo*. Se trata de otro factor de riesgo tradicional que también ha sido relacionado con el aumento de la morbimortalidad CV por varios autores (55)

- **Proceso inflamatorio.** Es importante destacar que, tal y como postulan Sattar et al en su revisión sobre la relación entre inflamación sistémica y riesgo CV en AR, discretos aumentos de los niveles de IL-6, IL-1 y TNF- $\alpha$  ya son capaces de ejercer un efecto deletéreo proaterogénico (58). En este sentido, debido al incremento de citocinas pro-inflamatorias observado en los pacientes con EA (59), es previsible que la respuesta inflamatoria esté directamente implicada en el exceso de enfermedad aterosclerótica padecido por estos pacientes. Sin embargo, es bien conocido que la intensidad del proceso inflamatorio en la EA es inconstante y manifiestamente inferior al de otras enfermedades inflamatorias. Los niveles circulantes de citocinas pro-inflamatorias son menores a los observados en la AR (43), al igual que ocurre con los reactantes de fase aguda, que se hallan en rangos normales en más del 50% de los pacientes con afectación axial (60). Esto dificulta la demostración de la asociación entre proceso inflamatorio y enfermedad CV en estos pacientes, puesto que la mayor parte de los estudios recurren a los niveles de velocidad de sedimentación globular (VSG) y PCR para intentar establecer este hipotético vínculo. No es de extrañar, por tanto, que los datos existentes en este sentido sean más heterogéneos que los de otras artropatías inflamatorias, si bien numerosos datos apuntan de manera directa o indirecta a la existencia de esta asociación.

- *Asociación proceso inflamatorio y morbimortalidad cardiovascular aterosclerótica.* No disponemos de datos sobre este particular, si bien si se ha demostrado la relación entre la mortalidad global en EA y los niveles elevados de PCR (61).

- *Asociación proceso inflamatorio y enfermedad aterosclerótica subclínica.* Los estudios que analizan posibles relaciones entre aterosclerosis subclínica y el proceso inflamatorio muestran resultados dispares. Los grupos de Bodnar (62) y de Sari (63), que reportaron ambos la existencia de una disfunción endotelial en pacientes con EA, no encontraron que dicha alteración estuviese asociada a marcadores inflamatorios o a la actividad de la enfermedad. Sin embargo, un estudio reciente sobre otra manifestación precoz de la enfermedad aterosclerótica como es la rigidez arterial ha reportado que los valores basales de PCR y ASDAS preceden al desarrollo futuro de la misma (64). También apoyando la asociación entre actividad de la enfermedad y riesgo CV, Berg et al han descrito un aumento de la rigidez arterial en pacientes con ASDAS elevado (65). Respecto a la enfermedad aterosclerótica ya establecida, en el único estudio que hasta la fecha ha encontrado un aumento de placas carotídeas en pacientes con EA, Gonzalez-Juanatey et al describieron su asociación con los niveles de PCR y VSG en el diagnóstico, y con los de VSG también en el momento del estudio (50). En cuanto a los diversos estudios que han reportado un incremento del CC-GIM en EA, la mayor parte de ellos descartaron su asociación con índices de actividad (ASDAS, BASDAI) y/o marcadores inflamatorios (55,62,66,67), aunque en otros sí se describió tal relación (68,69).

- *Otras asociaciones.* Como se puede comprobar, la relación directa entre enfermedad aterosclerótica y proceso inflamatorio no está todavía demostrada de manera concluyente. Sin embargo existen numerosos estudios que, si bien de forma indirecta, apoyan su existencia:

- Asociación factores de riesgo CV clásicos y actividad de la enfermedad. Papadakis et al demostraron en 2009 la existencia de una asociación entre síndrome metabólico y la actividad de la enfermedad medida por BASDAI, y entre el descenso del HDL-C y los reactantes de fase aguda la PCR (70). Similar alteración en el perfil lipídico fue descrita por Van Halm et al, quienes observaron que el perfil proaterogénico de los 45 pacientes estudiados se relacionaba con la actividad de la enfermedad (71).
- La existencia de un estado protrombótico similar al de otras enfermedades inflamatorias ha sido observado también en la EA, con elevación del fibrinógeno, del factor de von Willebrand (72) y con la presencia de trombocitosis (73), si bien la intensidad de estas alteraciones es inferior evidenciada en AR o LES.
- La EA, al igual que la AR, el LES o la psoriasis, se asocia con hiperhomocisteinemia (74,75), reconocido factor de riesgo CV relacionado con los niveles de IL-1 y IL-6 (76).

- **Factores específicos de la enfermedad**

Existen, además, una serie de factores propios de la EA que han sido relacionados con la enfermedad aterosclerótica subclínica en algunos trabajos (tabla 2). Sin embargo, su papel proaterogénico debe ser interpretado con cautela debido a la inconstancia de estos hallazgos, al

pequeño tamaño muestral de los estudios y a la ausencia de ajuste por importantes factores de confusión como por ejemplo la edad. Tanto la duración de la enfermedad (50, 62, 77, 78), como la limitación funcional y de la movilidad evaluadas mediante el BASFI y el BASMI respectivamente (62,68,77), y el daño radiológico (68) han sido relacionados con la aterosclerosis carotídea (tabla 2).

*Tabla 2. Principales estudios que reportan un incremento de aterosclerosis subclínica en pacientes con EA y factores propios de la enfermedad asociados con CC-GIM /placas carotídeas*

	Pacientes (n)	Controles (n)	Edad media (años) ± DE	Duración de la enfermedad (años)	cIMT EA Vs cIMT Controles (mm), media±DE, (p)	Placas carotídeas EA Vs controles, (%) (p)	Factores asociados a cIMT/ placas carotídeas	Ajuste por factores de confusión
Gupta et al 2014	37	37	29,4 ± 9,0	5,4 ± 4,5	0,62 ± 0,12 Vs 0,54 ± 0,04 (p < 0,001)		-Duración de la enfermedad -BASMI	No
Hamdi et al 2012	60	60	36 ± 11	13,1 ± 8,5	0,51 ± 0,12 Vs 0,39 ± 0,09 (p=0,01)		-BASFI -BASMI -mSASSS	No
Cece et al 2011	45	30	36,8 ± 9,8	12,8 ± 6,3	0,59 ± 0,07 Vs 0,49 ± 0,06 (p < 0,0001)		-Duración de la enfermedad	No
Bodnar et al 2011	43	40	45,4±11,8	13,2±10,6	0,65 ± 0,15 Vs 0,54 ± 0,15 (p = 0,01)		-Duración de la enfermedad -BASFI -Movilidad lumbar	No
Gonzalez- Juanatey et al 2009	64	64	52 ± 14,6	19,1 ± 11,2	0,74± 0,21 Vs 0,67± 0,14 (p=0,01)	29,7 Vs 9,4 (p=0,03)	-Duración de la enfermedad	No

Las manifestaciones extra-articulares son otros potenciales factores proaterogénicos a tener en cuenta en los pacientes con EA. Además de la psoriasis, en la que existe un indudable aumento del riesgo CV (15, 79), la EII también ha demostrado asociar un incremento de enfermedad coronaria

(80). Recientemente Berg et al reportaron la asociación entre uveítis y aterosclerosis en una serie 159 pacientes con EA, de los que el 52,8% habían presentado al menos un episodio de uveítis (81). También se encontró una relación entre uveítis y CC-GIM en una serie española de 86 pacientes (69).

- **Tratamientos recibidos.** El uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), que constituyen el primer escalón terapéutico en la EA, se considera asociado a un incremento del riesgo CV (82,83). Sin embargo, datos recientes sugieren, paradójicamente, un efecto protector CV en relación con su uso continuado en pacientes con EA (44, 84). El metotrexato, fármaco utilizado en caso de afectación periférica en la EA, ha demostrado tener también un efecto beneficioso en el riesgo CV (85). Con respecto a los inhibidores del TNF- $\alpha$ , no disponemos de datos sobre su efecto en la enfermedad aterosclerótica sintomática. Sin embargo, varios estudios muestran una acción beneficiosa sobre la aterosclerosis subclínica, mejorando la función endotelial (86) y estabilizando la progresión del CC-GIM (87). Su uso También conlleva una mejoría en el perfil lipídico en los pacientes con EA (88).

#### **1.4. EVALUACION DEL RIESGO CARDIOVASCULAR**

Dado el incremento de la morbilidad CV existente en la Esp-ax, la correcta evaluación del riesgo CV es un asunto de gran relevancia.

##### **1.4.1. Estimación del riesgo CV en la población general.**

Existen en la actualidad diversos índices que nos permiten calcular el riesgo que presenta un individuo de presentar futuros eventos CV. Para ello, además de la edad y sexo del individuo, se considera la presencia de otros factores de riesgo CV clásicos, como el tabaquismo, la HTA o las dislipemias. Dicho cálculo proporciona a los clínicos una información crucial para decidir acerca de la conveniencia de iniciar tratamientos farmacológicos dirigidos a controlar estos factores de riesgo y minimizar así el riesgo CV. A continuación se exponen los índices más relevantes:

- **SCORE.** En España, las guías europeas de prevención de enfermedades CV 2012, diseñadas por 9 sociedades científicas europeas, recomiendan el uso del Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) para población de bajo riesgo (89). Este algoritmo permite estimar el riesgo de padecer un episodio CV mortal en los siguientes 10 años, incluyendo infarto de miocardio, accidentes cerebrovasculares agudos (ACVAs) isquémicos o hemorrágicos u otras enfermedades arteriales oclusivas y muerte súbita de origen cardíaco. Para realizar este cálculo el SCORE tiene en cuenta el hábito tabáquico, la presión arterial sistólica (TAS) y el colesterol total o índice aterogénico, así como la edad y sexo del individuo. Cada individuo será incluido en un determinado subgrupo de riesgo CV en función del valor calculado por el

SCORE. En la tabla 3 se recogen los 4 subgrupos de riesgo y las correspondientes implicaciones terapéuticas de cada uno de ellos, tal y como se establece en las guías europeas 2012 (89).

*Tabla 3. Subgrupos de riesgo cardiovascular según el SCORE y sus implicaciones terapéuticas*

% de evento CV mortal calculado por el SCORE	Subgrupo de RCV	ESTATINAS <sup>1</sup>		FARMACOS ANTI HIPERTENSIVOS <sup>1</sup>		
		Indicación	Objetivo terapéutico	Indicación en HTA grado I	Indicación en HTA grado II	Indicación en HTA grado III
>10%	Muy alto riesgo CV	Siempre	LDL<70 o ↓ 50%	Siempre	Siempre	Siempre
5-9%	Alto riesgo CV	si LDL>100	LDL<100	Siempre	Siempre	Siempre
1-4%	Moderado riesgo CV	Valorar si LDL>100	LDL < 115	Si fracaso de modificación de estilo de vida		Siempre
0%	Bajo riesgo CV	Valorar si LDL>190	LDL <115	Si fracaso de modificación de estilo de vida		Siempre

Las guías europeas 2012 (89) contemplan además una serie de escenarios en los que es posible clasificar a un individuo directamente en un determinado subgrupo de riesgo CV, siendo innecesaria en estos casos la aplicación del SCORE (tabla 4).

Tabla 4. Situaciones de alto o muy alto riesgo cardiovascular independientemente del SCORE

Alto riesgo cardiovascular	Muy alto riesgo cardiovascular
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Factores de riesgo cardiovascular no controlados (Hipertensión arterial, dislipemia familiar)</li> <li>- Diabetes mellitus tipo 1 o 2 sin lesión de órgano diana y sin factores de riesgo CV</li> <li>- Insuficiencia renal crónica moderada: TFG 30-60 ml/min / 1,73m<sup>2</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Antecedentes de enfermedad cardiovascular previa</li> <li>- Evidencia de aterosclerosis subclínica por técnicas de imagen (placas de ateroma carotídeas, calcificación arterial coronaria y en otras localizaciones, etc ...)</li> <li>- Diabetes mellitus (tipo 2 o tipo 1, con lesión de órgano diana o con 1 factor de riesgo cardiovascular)</li> <li>- Insuficiencia renal crónica grave: TFG &lt; 30 ml/min / 1,73m<sup>2</sup></li> </ul>

• **Otros algoritmos de riesgo cardiovascular**

- *Framingham risk score*. En Estados Unidos el índice de riesgo CV tradicionalmente utilizado ha sido el Framingham risk score (FRS), diseñado a partir del estudio realizado con dos generaciones sucesivas procedentes de la ciudad de Framingham (Massachussets). A diferencia del SCORE europeo, el FRS no se limita a estimar los eventos CV mortales, sino que predice el desarrollo de todos los eventos coronarios (infarto agudo de miocardio, angina, muerte coronaria), accidentes cerebrovasculares (ICTUs isquémico y hemorrágico, accidente isquémico transitorio), arteriopatía periférica e insuficiencia cardiaca (90). Los factores que utiliza para realizar la estimación también difieren de los usados por el SCORE europeo: sexo, edad, tensión arterial, uso de tratamiento antihipertensivo, tabaquismo, diabetes mellitus y los valores de colesterol total y de Colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) (90).

- *Reynolds risk score*. Un algoritmo alternativo que incluye otros factores de

riesgo CV no considerados en el SCORE europeo ni en el FRS es el Reynolds risk score (RRS) (91). Este índice, además de considerar la edad, sexo, tensión arterial y valores de colesterol total y HDL-C, tiene la peculiaridad de incluir también la PCR ultrasensible, la existencia de antecedentes familiares de infarto agudo de miocardio precoz (en menores de 60 años) y la hemoglobina glicosilada en los pacientes diabéticos. Al igual que el FRS, la predicción de eventos CV en el caso del RRS se extiende también a eventos no mortales: infarto agudo de miocardio, ACVA isquémico, revascularización coronaria y muerte CV.

El hecho de calcular también los eventos CV no mortales proporcionará en los casos del FRS y del RRS un valor estimado de desarrollo de eventos muy superior al calculado por el SCORE europeo. Por tanto los puntos de corte utilizados para clasificar los distintos grupos de riesgo CV serán también distintos. Aunque no hay uniformidad al respecto, las diferentes categorías determinadas por consenso en que son clasificados los individuos a los que se aplican FRS y RRS son las siguientes: bajo riesgo si  $<10\%$ , riesgo moderado si  $10-19\%$  y riesgo alto si  $\geq 20\%$  (92,93).

Las diferentes guías internacionales coinciden en destacar la utilidad de los algoritmos de riesgo CV a la hora de guiar la prevención y el manejo de las enfermedades CV. Las recomendaciones terapéuticas propuestas para los grupos de bajo y alto o muy alto riesgo CV son similares en todas ellas, pero discrepan cuando se refieren a los individuos de riesgo CV moderado. Las guías coinciden en señalar las limitaciones existentes acerca del manejo del riesgo CV en este subgrupo, que además es el que tienen lugar la mayor parte de los eventos CV (94). Conocida como la paradoja de Rose, este hecho se explica porque los individuos con riesgo CV moderado constituyen en términos absolutos el grupo

poblacional más numeroso (95). Según la serie analizada, entre el 30% y 70% de los eventos CV se producen en individuos incluidos en los grupos bajo o moderado según los algoritmos tradicionales (96, 97, 98).

#### **1.4.2. Estimación del riesgo cardiovascular en la espondilitis anquilosante.**

Tal y como se ha expuesto previamente, si bien en las enfermedades inflamatorias crónicas existe un aumento de la morbimortalidad CV, éste no puede ser explicado completamente por los factores de riesgo CV clásicos. Por esta razón los algoritmos diseñados para la población general, que como hemos visto se basan precisamente en la combinación de estos factores, muestran importantes limitaciones a la hora de evaluar el riesgo CV en estos pacientes y provocan una infraestimación del mismo. Este hecho se ha confirmado recientemente tanto en AR, especialmente en los subgrupos de moderado y bajo riesgo CV (99,100), como en EA (101). En una serie de 86 pacientes con EA de Olmsted County diagnosticados entre 1980 y 2009 se encontró una incidencia acumulada de enfermedad CV de  $15.8 \pm 6,1\%$ , una cifra 3 veces mayor a la esperada de acuerdo con la predicción realizada por el FRS (101).

Son necesarias, por tanto, estrategias específicas de evaluación del riesgo CV que permitan compensar la infraestimación que produce el uso de los algoritmos tradicionales en los pacientes con EA.

A pesar de reconocer el aumento del riesgo CV existente en la EA, el panel de expertos del European League Against Rheumatism (EULAR) 2010 no hizo ninguna recomendación específica sobre la estimación del riesgo CV en estos pacientes, por no disponer en ese momento de evidencia suficiente al respecto

(102). En el caso de la AR sin embargo, los autores propusieron la aplicación de un factor multiplicador sobre el valor del SCORE en aquellos pacientes con presencia de factores proaterogénicos con el fin de compensar la infraestimación del riesgo CV.

También las guías europeas 2012 hacen mención especial sobre el aumento de la morbimortalidad CV en patologías inflamatorias (89). A pesar de ello no confieren a estas enfermedades un estatus especial de riesgo CV, a diferencia de lo que hacen con otras enfermedades proaterogénicas como la DM o la enfermedad renal crónica (tabla 5).

Estas guías proponen el uso de determinados biomarcadores para estimar con más precisión el riesgo CV, tanto en individuos con riesgo moderado como en casos de riesgo "inusual", considerándose como tal el que presentan entidades inflamatorias, metabólicas o endocrinas (89). Los biomarcadores validados con este fin son la PCR ultrasensible, el fibrinógeno o la homocisteína, todos ellos asociados al proceso inflamatorio. Otros métodos propuestos en la guías para mejorar el cálculo del riesgo en el subgrupo de pacientes con riesgo CV moderado son determinadas técnicas de imagen capaces de detectar la presencia de aterosclerosis subclínica, cuya identificación sería equivalente a la existencia de muy alto riesgo CV (tabla 4). Una de las más utilizadas, tanto por su inocuidad como por su disponibilidad creciente en las consultas de reumatología y por la sencillez del procedimiento, es la US carotídea. Esta prueba permite la detección de placas carotídeas y la existencia de un CC-GIM > 0,9 mm, hallazgos ambos que reflejan la presencia de aterosclerosis subclínica y que se han asociado de forma independiente con el riesgo de futuros eventos isquémicos coronarios y cerebrovasculares (19, 103). Además, el CC-GIM y en

especial las placas carotídeas han demostrado proporcionar un valor adicional a la puntuación de FRS a la hora de predecir eventos CV, especialmente en el grupo de riesgo CV moderado (19, 104,105). Mientras que el CC-GIM esta fuertemente correlacionado con la edad y la HTA y su engrosamiento representa fundamentalmente una repuesta hipertrófica adaptativa de la capa muscular de la túnica media al stress, las placas han demostrado estar más fuertemente asociadas a los factores de riesgo CV clásicos y a la presencia de aterosclerosis en otros lechos vasculares (106), además de ser mejores predictores de eventos CV (104,105,107). El uso de la US carotídea con el fin mejorar la estratificación del riesgo CV en pacientes con riesgo moderado ha sido propuesto, además de en las europeas, en otras guías y recomendaciones internacionales (108,109). Respecto a su utilidad en las enfermedades inflamatorias, la presencia de placas carotídeas uni o bilaterales en pacientes con AR ha demostrado duplicar y cuadruplicar respectivamente el riesgo de incidencia de síndrome coronario agudo con respecto a la ausencia de placas (110). Su uso también ha permitido evidenciar, tras analizar una serie de pacientes españoles con AR, la infraestimación que el SCORE hace del riesgo CV en esta enfermedad, mostrando la presencia de aterosclerosis subclínica hasta en el 63% del grupo de riesgo moderado (111).



## **2. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**



## **2.1. JUSTIFICACIÓN**

- A diferencia de lo que ocurre en otras enfermedades inflamatorias, no está claramente demostrada la existencia de un proceso de aterosclerosis acelerada entre los pacientes con EA. En los casos de la EsP-ax en general y de la EsP-ax no radiológica en particular no existen hasta la fecha datos al respecto.
- No se han identificado de manera concluyente los factores implicados en este hipotético proceso de aterosclerosis precoz que afectaría a las EsP-ax.
- La estratificación actual del riesgo CV en la EA presenta importantes limitaciones al no existir estrategias específicas que compensen la infraestimación producida por los índices diseñados para la población general.

## **2.2. HIPOTESIS**

- Tanto la EA en particular como el grupo de EsP-ax al que ésta pertenece, presentan una prevalencia aumentada de aterosclerosis subclínica que puede ser detectada por la presencia de placas carotídeas y por la medición del CC-GIM.
- El proceso inflamatorio, la existencia de afectaciones extra-articulares y probablemente otros factores de severidad de la enfermedad se encuentran asociados a dicho proceso.
- La carga aterogénica en la EsP-ax no radiológica es probablemente inferior a la observada en la EA debido a la menor respuesta inflamatoria y severidad de la enfermedad que caracteriza a estos pacientes.

- Los diferentes algoritmos de riesgo CV utilizados en la población general infraestiman el riesgo CV en los pacientes con EsP-ax y el uso de la US carotídea puede mejorar su estratificación.

### **2.3. OBJETIVOS**

- Comparar por vez primera la prevalencia del aterosclerosis subclínica en una serie de pacientes con EsP-ax, en la que se incluya la mayor serie de EA estudiada hasta la fecha, y controles sanos.
- Comparar por vez primera la prevalencia del aterosclerosis subclínica en una serie de pacientes con EsP-ax no radiológica y controles sanos.
- Analizar los factores asociados a la enfermedad aterosclerótica en ambos tipos de pacientes.
- Medir la validez de distintas herramientas disponibles en la práctica clínica diaria para determinar el riesgo CV en pacientes con EsP-ax. Las herramientas que se han analizado son el índice SCORE, el FRS y el RRS, la determinación de CC-GIM y la detección de placas de ateroma medidos por US carotídea.
- Mejorar la estratificación del riesgo CV en pacientes con EsP-ax mediante el uso de US carotídea. Para ello estableceremos un modelo predictivo del riesgo CV en pacientes con EA, con la mayor sensibilidad y especificidad posible para detectar los pacientes con riesgo CV alto-muy alto, que sea factible (coste-efectivo) en la práctica clínica diaria.

## **3. MATERIAL Y MÉTODOS**



La presente tesis se basa en los siguientes artículos:

1. Artículo primero: **Rueda-Gotor J**, Corrales A, Blanco R, et al. Atherosclerotic disease in axial spondyloarthritis: increased frequency of carotid plaques. Clin Exp Rheumatol. 2015 May-Jun;33(3):315-20.
2. Artículo segundo: **Rueda-Gotor J**, Llorca J, Corrales A et al. Subclinical atherosclerosis is not increased in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis. Clin Exp Rheumatol. 2016 Jan-Feb;34(1):159-60.
3. Artículo tercero: **Rueda-Gotor J**, Llorca J, Corrales A et al. Carotid ultrasound in the cardiovascular risk stratification of patients with ankylosing spondylitis: results of a population-based study. Clin Exp Rheumatol. 2016 (in press)

### **3.1. PACIENTES**

#### **3.1.1. Criterios de inclusión.**

-El primer artículo se trata de un estudio poblacional transversal en el que se incluyeron 149 pacientes que cumplían criterios ASAS 2010 de espondiloartritis axial (EsP-ax), 115 de ellos con el diagnóstico de espondilitis anquilosante (EA) y los 34 restantes de espondiloartritis axial no radiológica (EsP-ax no radiológica). Los pacientes fueron reclutados consecutivamente durante el periodo de 1 año (Febrero 2013-Febrero 2014), procedentes del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (Santander) y del Hospital comarcal de Laredo, ambos pertenecientes a la comunidad de Cantabria (España).

-En el segundo artículo, también de diseño transversal, únicamente se

incluyeron pacientes con EsP-ax no radiológica según criterios ASAS 2010. El subgrupo de 34 pacientes analizado en el primer estudio fue posteriormente ampliado con 17 pacientes más, reclutados también en los 2 hospitales previamente citados para conformar un total de 51 pacientes. El periodo de reclutamiento, que se extendió hasta noviembre de 2014, tuvo una duración final de 1 año y 9 meses.

-Para el tercer estudio únicamente incluimos pacientes con espondilitis anquilosante según criterios modificados de Nueva York 1984. Además de contar con parte de los pacientes seleccionados para el primer artículo, continuamos con el reclutamiento, cuya duración fue de 2 años y 4 meses, hasta junio de 2015, para completar una cohorte de 127 pacientes.

### **3.1.2. Criterios de exclusión.**

Los pacientes con antecedentes de acontecimientos CV fueron excluidos del estudio. Los eventos CV, cardiopatía isquémica (CI), insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular (ACVA) o enfermedad arterial periférica (EAP) siguieron las definiciones de estudios previos (112).

La definición de cardiopatía isquémica (CI) incluye síndrome coronario agudo con o sin elevación persistente del ST y enfermedad coronaria crónica. El diagnóstico de CI se establece con alguno de los siguientes criterios: un diagnóstico registrado de cardiopatía isquémica como síndrome coronario agudo (infarto agudo de miocardio o angina inestable), la presencia de ondas Q patológicas en el electrocardiograma, e imágenes coronarias que muestran > 50% de estenosis de al menos 1 vaso coronario. La miocardiopatía dilatada de origen isquémico

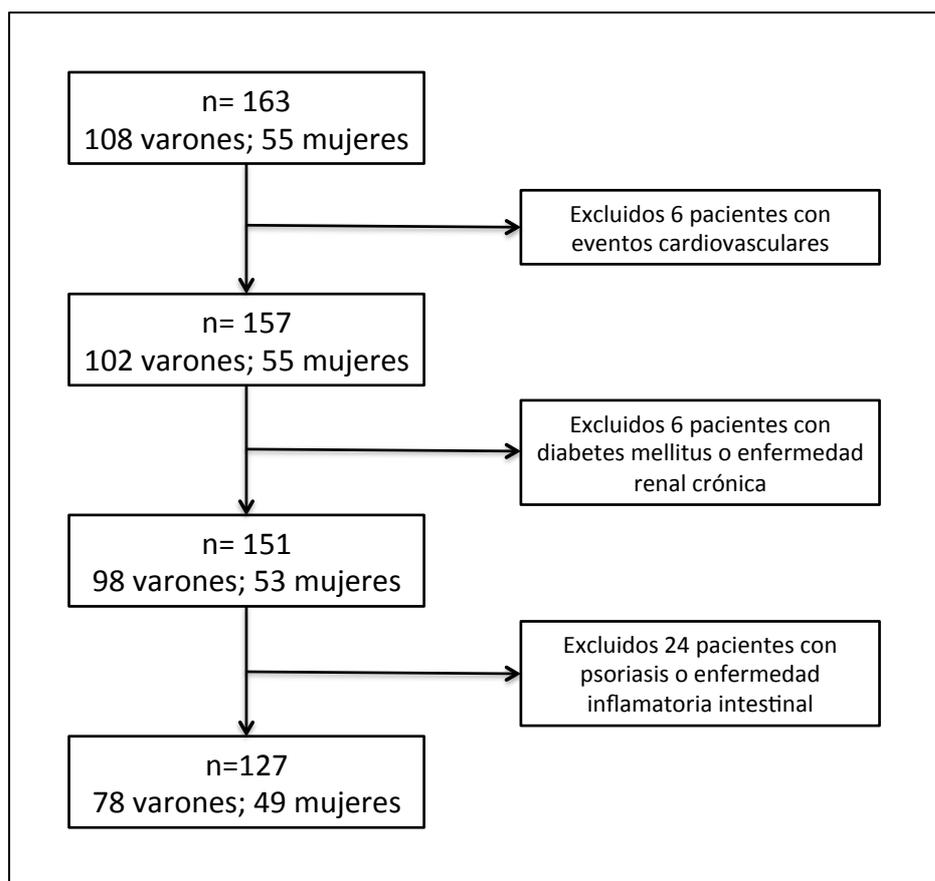
también se incluye en esta categoría si el paciente presenta un deterioro de la función sistólica y un ventrículo izquierdo dilatado con evidencia de cardiopatía isquémica por ecocardiografía y / o estudios de cateterismo (113,114). Se asignó el diagnóstico de insuficiencia cardiaca en caso de existir un diagnóstico previo de ICC confirmado tras ingreso hospitalario o por un cardiólogo, cumplir los criterios diagnósticos de la European Society of Cardiology (ESC) (115) o presentar alguna anomalía significativa en un ecocardiograma Doppler (fracción de eyección < 45%; disfunción diastólica; lesiones valvulares mitrales o aórticas de grado al menos moderado, o hipertrofia ventricular izquierda).

Se ha considerado que un paciente tiene un ACVA cuando ha presentado un derrame cerebral y/o ataques isquémicos transitorios (AITs), con diagnóstico documentado por su médico de atención primaria o documentado en informes hospitalarios. Los ACVA se clasificaron de acuerdo con sus características clínicas y fueron confirmados por tomografía computarizada (TC) y/o resonancia magnética (RM). El diagnóstico de AIT se estableció si los síntomas fueron autolimitados en menos de 24 horas, sin daño neurológico residual (113,116).

Se determinó que los pacientes padecían EAP cuando habían sido diagnosticados previamente por su médico de atención primaria y/o por diagnóstico hospitalario, o cuando existía una prueba de imagen documentada que demostrara arteriosclerosis periférica (arteriografía, US doppler,...) o una prueba de Índice tobillo-brazo (ITB) patológica (< 0,9) (117, 118).

En el tercer artículo se excluyeron además aquellos pacientes con alto o muy alto riesgo CV por tener diabetes mellitus o enfermedad renal crónica (89), y aquellos con psoriasis o enfermedad inflamatoria intestinal.

Figura 1. Algoritmo de pacientes con EA incluidos en el estudio del artículo 3



**3.1.3. Consentimiento informado.** En todos los casos, se obtuvo de los pacientes un consentimiento informado por escrito. El estudio fue aprobado por el Comité Ético Local del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV).

#### 3.1.4. Recogida de datos.

- **Revisión de historias.** Para los tres estudios se revisaron las historias clínicas de todos los pacientes con el fin de recoger los antecedentes relevantes acerca de su enfermedad reumática y del riesgo CV.
  - Respecto a la espondiloartritis se documentó la existencia de antecedentes personales o familiares de manifestaciones extraarticulares (psoriasis,

enfermedad inflamatoria intestinal o uveítis), de antecedentes de artritis, entesitis o afectación de cadera diagnosticados por su reumatólogo, así como de la positividad del HLA B27, procediendo a su determinación en los casos en los que ésta no constara. Se recogieron también los valores de proteína C reactiva (PCR) y velocidad de sedimentación globular (VSG) en el momento del diagnóstico (medidos en mg/l y en mm/h respectivamente), Se revisaron en todos los casos los tratamientos recibidos por los pacientes desde el diagnóstico de la enfermedad: antiinflamatorios no esteroideos, corticosteroides y fármacos modificadores de la enfermedad tanto sintéticos como biológicos.

- En cuanto a los antecedentes CV se documentó la existencia de antecedentes de factores de riesgo CV clásicos. Las comorbilidades fueron definidas siguiendo criterios de estudios previos de nuestro grupo (113). Se considera que los pacientes presentaban hipertensión arterial si previamente habían sido diagnosticados por su médico de atención primaria o presentaron una tensión arterial mayor de 140/90 en 2 determinaciones en días diferentes (114). Se consideró que los pacientes padecían diabetes mellitus si existía un diagnóstico previo por su médico de familia o si presentaron glucemia basal en ayunas mayor de 125 mg/dl en 2 ocasiones (119). Se definió obesidad como índice de masa corporal (peso en kg dividido entre altura<sup>2</sup> en m<sup>2</sup> mayor de 30 kg/m<sup>2</sup>. En función del hábito tabáquico se consideraron tres categorías distintas: fumadores, no fumadores y exfumadores. Los pacientes fueron diagnosticados de hipercolesterolemia y hipertrigliceridemia si presentaban dicho diagnóstico previamente realizado por su médico de atención primaria o si el nivel de colesterol total, de triglicéridos o LDL-C en ayunas era mayor de 200 mg/dl, 150 mg/dl o 130

mg/dl respectivamente (120). Se recogieron también los casos de antecedentes familiares de eventos CV, considerando como tales los casos de IAM en menores de 60 años (91).

- **Recogida de datos en el momento del reclutamiento.** Adicionalmente en el momento del estudio se completó la recogida de datos con el fin de conocer el estado de cada paciente en el momento de inclusión en el estudio, tanto desde el punto de vista CV como de su enfermedad reumática:
  - Respecto a la espondiloartritis se documentó la duración de la enfermedad tanto desde el inicio de los síntomas como desde el diagnóstico. Se realizaron además dos índices clínicos de actividad de la enfermedad (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASDAI, and Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, ASDAS), un índice de estatus funcional (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index, BASFI), un índice metrológico (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index, BASMI), un índice de afectación de entesis (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score -MASES) (121-125) y la presencia de artritis periférica. Además en el momento del estudio se determinó la presencia de sindesmofitos, se registró el tratamiento de cada paciente y se obtuvieron los valores de VSG y PCR (medidos en mg/l y en mm/h, respectivamente)
  - En cuanto a la situación CV en el momento de su inclusión en el estudio se midieron los valores de TAS y TAD, perímetro abdominal, el peso en kilogramos y la talla en metros calculando el IMC correspondiente. Se determinaron los valores analíticos de colesterol total, HDL-C, y de LDL-C, triglicéridos, glucemia y creatinina, medidos todos ellos en mg/dl.

### **3.2. CONTROLES**

En el primer estudio se reclutaron 181 controles sano procedentes de diversos centros de salud de la provincia de Cantabria. Se excluyeron aquellos con antecedentes de enfermedades inflamatorias crónicas o eventos CV.

Para el segundo estudio se seleccionaron, a partir de los 181 disponibles, 51 controles pareados por edad, sexo y factores de riesgo CV clásicos con los 51 pacientes con EsP-ax no radiológica.

Se documentó en todos los casos la existencia de antecedentes de factores de riesgo CV clásicos, tal y como se ha descrito en el caso de los pacientes con EsP. De igual modo se procedió a la medición en el momento del reclutamiento de los valores de TAS y TAD, perímetro abdominal, el peso en kilogramos y la talla en metros calculando el IMC correspondiente. Se determinaron los valores analíticos de colesterol total, HDL-C y de LDL-C, triglicéridos, glucemia, creatinina y PCR todos ellos en medidas mg/dl, y de VSG medida en mm/h .

En todos los casos, se obtuvo de los pacientes un consentimiento informado por escrito

### **3.3. EXAMEN MEDIANTE ULTRASONOGRAFÍA CAROTÍDEA**

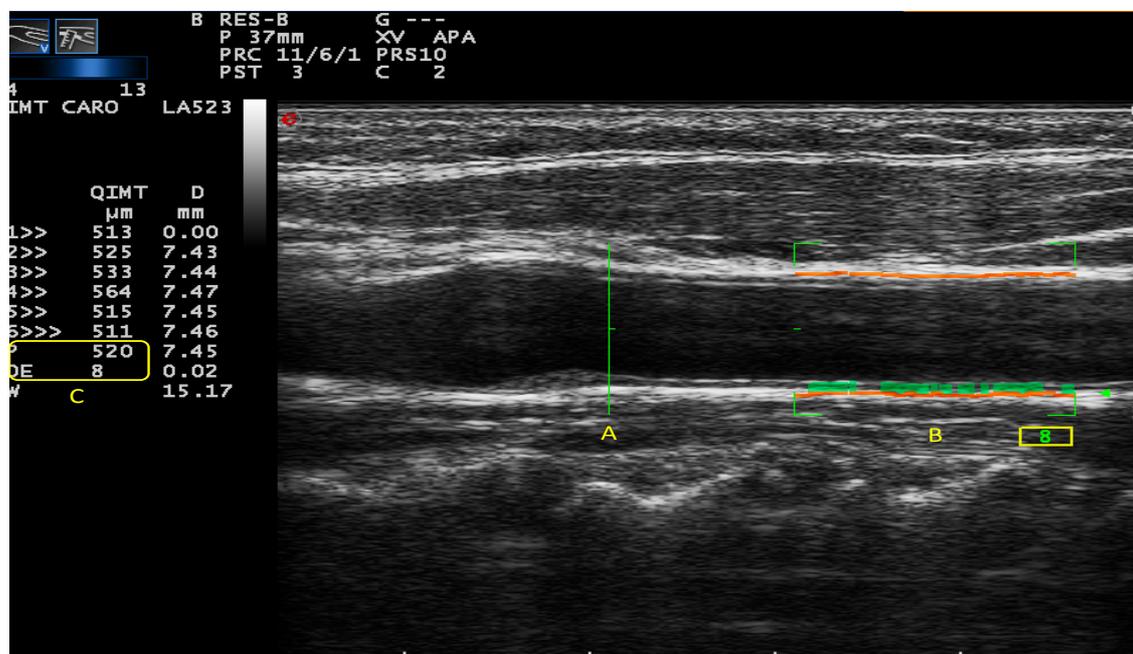
El estudio ultrasonográfico de la arteria carótida incluyó la medición del espesor íntima-media (CC-GIM) de la carótida común y la detección de placas carotídeas focales en el árbol carotideo extracraneal. Para ello se utilizó un ecógrafo Mylab 70, Esaote (Génova, Italia) equipado con un transductor lineal de 7-12 MHz y el software automático Quality intima media thickness in real-time (QIMT, Esaote, Maastricht, Holanda).

- **Medición automática por radiofrecuencia del CC-GIM:** El grosor íntima-media de la arteria es la distancia existente entre la interfase luz carotídea-íntima y la interfase media-adventicia de la pared arterial (126). La técnica de US con RF proporciona un método automatizado para medir el CC-GIM en tiempo real, que es menos dependiente de la experiencia del explorador (127). Esta técnica ha demostrado su reproducibilidad en un trabajo con múltiples examinadores y su viabilidad en estudios realizados por reumatólogos en los pacientes con artritis reumatoide (128,129), y se ha comprobado su buena correlación con la medición convencional de CC-GIM mediante ultrasonografía en modo B mediante métodos manuales y automáticos (129-131).

La medición del CC-GIM se realizó en la pared lejana de las arterias carótidas comunes izquierda y derecha, en un segmento de 15 mm de longitud situado exactamente a 10 mm distal a la bifurcación carotídea. Para la realización del estudio carotideo el paciente era colocado en decúbito supino con una ligera extensión y rotación cervical en dirección opuesta a la carótida explorada. En primer lugar se utilizaba el modo-B para identificar arteria carótida común en corte transversal. Posteriormente se pasaba a visualizar la arteria en corte longitudinal desde un abordaje lateral para localizar la zona de bifurcación carotídea. Se procedía entonces a habilitar el QIMT software, apareciendo en ese momento sobreimpuesta sobre la imagen en escala de grises una línea de referencia vertical (figura 1A) y situada 10 mm distalmente a ella la región de interés, de 15 mm de longitud (figura 1B). De esta forma al colocar la línea de referencia sobre el origen del bulbo, el inicio del área de interés quedaba posicionada en su lugar correcto. Una vez que el software es activado, la media y la desviación estándar (DE) de los valores de CC-GIM de

los últimos 6 ciclos cardiacos son continuamente calculados (figura 1, C). Para optimizar la precisión de las medidas, la DS debe de ser inferior a 21 micrómetros ( $\mu\text{m}$ ). El CC-GIM final de la arteria es la media resultante de 3 determinaciones distintas. Este proceso es posteriormente repetido en la otra arteria carótida común y el CC-GIM definitivo es el mayor de los 2 obtenidos (izquierda ó derecha) (128,129).

Figura 1. Medición automática por radiofrecuencia del CC-GIM de la arteria carótida común.



Los estudios fueron realizados por un reumatólogo (el doctorando, JR), con formación acreditada tanto en US musculoesquelética como carotídea, y que realizó los estudios ultrasonográficos de forma ciega a los datos clínicos de los sujetos estudiados.

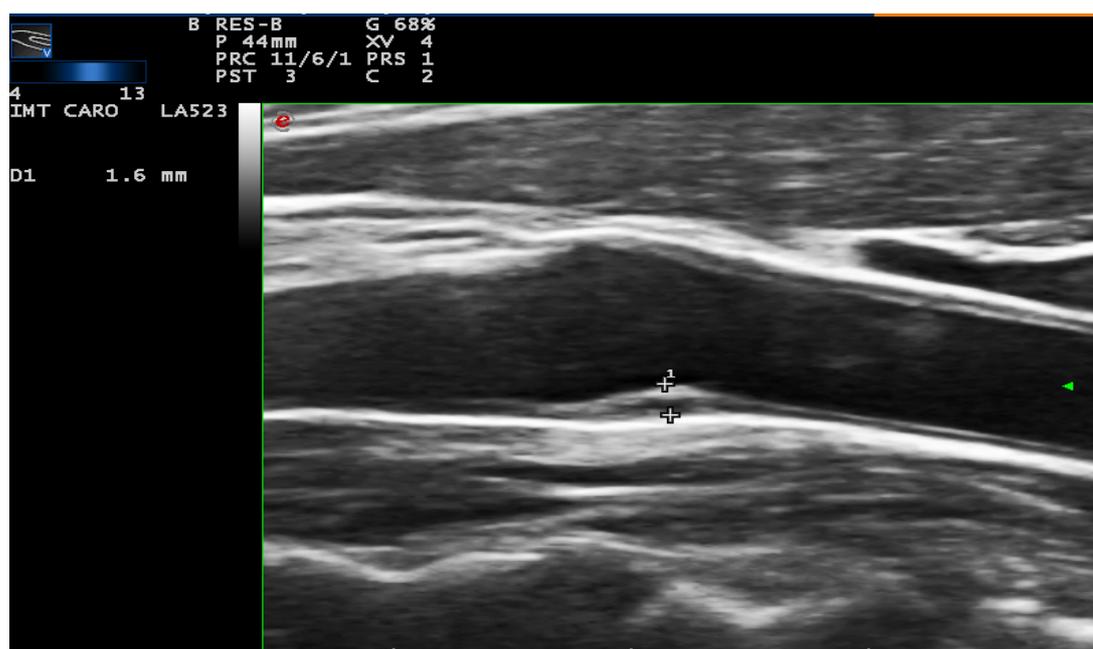
La reproducibilidad de las medidas del CC-GIM fue evaluada en 20 pacientes durante una semana. El coeficiente de correlación obtenido fue de 0,97.

- **Detección de placas carotídea.** El estudio ultrasonográfico para la

detección de placas carotídea fue realizado en modo-B, con un transductor lineal de 10 MHz en 2 cortes, transversal y longitudinal. Siguiendo los criterios de consenso de Mannheim (18), se estudió árbol carotideo extracraneal accesible (arteria carótida común, bulbo y carótida interna) se considerándose placa a toda protrusión focal hacia la luz arterial con a) CC-GIM de al menos 1,5 mm, b) CC-GIM 50% mayor que el CC-GIM adyacente, c) que protruyese hacia la luz >0,5 mm (figura 2).

Las placas carotídeas fueron contadas en cada territorio y se incluyó a los pacientes en 2 grupos: sin placas o con placas carotídeas.

*Figura 2. Placa carotídea localizada en bulbo carotideo.*



La presencia de CC-GIM > 0,90 mm y/o de placas carotídeas se consideraron como hallazgos graves en US carotídea (definidos como US +) y fueron considerados como la prueba de referencia (gold standard) para la aterosclerosis subclínica grave. Por lo tanto los pacientes que tienen CC-GIM > 0,90 mm o placas se incluyeron en la categoría de riesgo CV alto / muy alto.

### **3.4 EVALUACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR MEDIANTE ESCALAS DE RIESGO CARDIOVASCULAR TRADICIONALES**

En todos los pacientes del tercer estudio se calcularon 3 escalas distintas de estimación del riesgo CV.

#### **SCORE para la población europea de riesgo cardiovascular bajo.**

Procedimos a la determinación los 2 tipos existentes, tanto el que incluye el índice aterogénico como el que se calcula con el colesterol total. Otros datos incluidos en el algoritmo son la edad en el momento del estudio, el sexo, los antecedentes de tabaquismo y la TAS en el momento del estudio (89).

#### **Framingham Risk Score (FRS)**

Este índice, tradicionalmente utilizado para el cálculo del riesgo CV en la población estadounidense, incluye la edad, el sexo, la tensión arterial y presencia de tratamiento antihipertensivo, tabaquismo, diabetes y los valores de colesterol total y HDL-C (90).

#### **Reynolds Risk Score (RRS)**

Se trata de otro índice diseñado en población americana, teóricamente preferible en individuos con enfermedades inflamatorias por incluir la PCR ultrasensible (US). Otros parámetros que considera para el cálculo del riesgo CV la edad, el sexo, la tensión arterial, los valores de colesterol total y HDL-C, los antecedentes familiares de infarto agudo de miocardio precoz (en menores de 60 años) y la hemoglobina glicosilada en los pacientes diabéticos (91).

La edad a partir de la cual se deben aplicar los algoritmos de riesgo CV no está rigurosamente definida. Tanto las guías europeas (89) como americanas (132) recomiendan su uso en individuos de 40 años en adelante. Sin embargo este

punto de corte no es uniforme y difiere entre los diferentes algoritmos de riesgo CV: 30 años en el FRS (90), 40 años en el SCORE (89) y 45 años en el RRS (91), el cual únicamente puede ser aplicado a partir de esta edad. En nuestro país el REGICOR, un índice adaptado la población española a partir del FRS, establece una edad intermedia situada en los 35 años de edad (133). Fue este precisamente el punto de corte utilizado en nuestro tercer estudio debido al proceso de aterosclerosis acelerada característico de las enfermedades inflamatorias y a la presencia de placas carotídeas en nuestra serie en pacientes menores de 40 años. EL RRS constituyó la excepción al no ser aplicable en menores de 45 años.

### **3.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

#### **Generalidades**

Las variables continuas fueron expresadas como media  $\pm$  desviación estándar (DE) o, en caso de que los datos no tuvieran una distribución normal, en forma de mediana  $\pm$  rango intercuartil (IQR).

Las variables categóricas se expresaron como número (porcentaje).

Los programas estadísticos utilizados fueron el Stata 12/SE (StataCorp, College Station, TX) en los 2 primeros estudios, y el Stata 14/SE en el tercero.

#### **Artículos 1 y 2**

En las comparaciones realizadas entre pacientes con EsP-ax y EsP-ax no radiológica y controles sanos, realizadas respectivamente en el primer y segundo estudio, se utilizaron los siguientes test:

- T Student o el test Mann-Whitney U para las variables continuas.
- Test de Fisher o el ji-cuadrado para los porcentajes.

Se utilizaron modelos de regresión logística multivariable para determinar la asociación entre diferentes variables y la presencia de placas carotídeas, con el objetivo de identificar factores potencialmente implicados en su desarrollo:

- En el primer artículo se diseñaron dos modelos diferentes. Con el objetivo de establecer si las características clínicas de la EsP-ax pueden tener un efecto directo sobre el riesgo de placas carotídeas (modelo 1) o un efecto indirecto a través de la influencia que su respuesta inflamatoria pueda ejercer en la hipertensión, dislipemia o diabetes mellitus (modelo 2) se obtuvieron odds ratios ajustadas (OR) para los siguientes factores:
  - Modelo 1: se realizó un ajuste por la edad en el momento del estudio, sexo, obesidad, hipertensión dislipemia, diabetes mellitus y tabaquismo. En caso de que se obtuvieran resultados significativos, éstos serían interpretados como un efecto directo del proceso inflamatorio sobre el desarrollo de placas carotídeas.
  - Modelo 2: el ajuste fue realizado únicamente por edad en el momento del estudio, sexo y tabaquismo, de forma que en caso de obtener resultados significativos, estos se interpretarían como un efecto indirecto: la EsP-ax, como enfermedad inflamatoria crónica, incrementaría el riesgo de dislipemia, hipertensión u obesidad que serían los responsables últimos del aumento del riesgo de placas carotídeas.
- En el segundo artículo se realizó un análisis de regresión logística multivariable ajustando por edad, sexo, factores clásicos de riesgo CV y duración de la enfermedad desde el diagnóstico.

Los resultados en ambos estudios fueron expresados en forma de odds ratio (OR) con un intervalo de confianza (IC) del 95%. Valores de  $p \leq 0,05$  fueron considerados estadísticamente significativos.

### **Artículo 3.**

Para estimar la sensibilidad de los diferentes modelos diagnósticos que fueron diseñados con el fin de identificar a la mayor parte posible de los pacientes de alto riesgo, consideramos la existencia de SCORE-CT  $\geq 5\%$  o la presencia de placas carotídeas como gold standard para alto o muy alto riesgo CV

Se estimó la odds ratio (OR) con un intervalo de confianza (IC) del 95% para estudiar la asociación entre placas carotídeas y aquellas variables clínicas con posibilidades de ser incluidas en los modelos diagnósticos.

## **4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN**



**4.1 ARTÍCULO PRIMERO.** Rueda-Gotor J, Corrales A, Blanco R, et al. Atherosclerotic disease in axial spondyloarthritis: increased frequency of carotid plaques. Clin Exp Rheumatol. 2015 May-Jun;33(3):315-20.

#### **4.1.1. Resultados**

##### **Características de pacientes con espondiloartritis axial y controles.**

Para la realización de este estudio se reclutó una serie de 149 pacientes con EsP-ax y 181 controles sanos sin eventos CV, cuyas características principales se encuentran recogidas en la tabla 1. A pesar de que entre los pacientes hubo una predominancia masculina (59% Vs 41%) que no se observó en los controles (50,8% Vs 49,1%), la diferencia entre ambos grupos no fue significativa. La edad media de los pacientes con EsP-ax fue de  $46,2 \pm 11,9$  años, similar a la de los controles sanos ( $45,3 \pm 12,5$ ). Como se puede apreciar en la tabla 1, los pacientes tenían una mayor prevalencia de factores de riesgo CV clásicos, que fue significativa en los casos de tabaquismo, obesidad y en las cifras de TA sistólica en el momento del estudio. Otra diferencia destacable entre casos y controles fueron los niveles de reactantes de fase aguda en el momento del estudio, tanto en lo referente a VSG ( $6,7 \pm 13,3$  Vs  $2,2 \pm 5,1$ ), como a la PCR ( $12,3 \pm 14,4$  Vs  $6,6 \pm 7,0$ ). El CC-GIM estaba aumentado en el grupo de EsP-ax ( $0,621 \pm 0,123$  mm vs.  $0,607 \pm 0,117$  mm), aunque la diferencia no resultó ser significativa ( $p=0,30$ ). Si se observó, sin embargo, una mayor frecuencia de placas carotídeas en pacientes que en controles sanos (41,6% vs. 26,4%;  $p=0,003$ ). Esta diferencia continuaba siendo significativa tras ajustar por edad, sexo, factores de riesgo CV clásicos (tabaquismo, dislipemia, hipertensión arterial, obesidad y diabetes mellitus) y enfermedad renal crónica ( $p=0,003$ ).

*Tabla 1. Diferencias epidemiológicas y ecográficas entre 149 pacientes con espondiloartritis axial y 181 controles sanos.*

<b>Variable</b>	<b>EsP-ax</b> (n=149)	<b>Controles</b> (n=181)	<b>p</b>
Varones/Mujeres, n	88/61	92/89	0,14
Edad (años), media±DE	46,2±11,9	45,3±12,5	0,47
Historia de factores de riesgo CV clásicos, n (%)			
No fumadores	71 (47,7)	110 (60,8)	0,03
Fumadores	42 (28,2)	32 (17,7)	
Ex-fumadores	36 (24,2)	39 (21,6)	
Obesidad	33 (22,2)	25 (13,7)	0,05
Dislipemia	32 (21,5)	26 (14,3)	0,09
Hipertensión arterial	25 (16,8)	21 (11,5)	0,17
Diabetes mellitus	6 (4,0)	4 (2,2)	0,33
Enfermedad renal crónica, n(%)	2 (1,3)	2 (1,1)	0,84
Historia familiar de eventos CV precoces, n (%)	18 (12,1)	19 (10,7)	0,70
Índice de masa corporal (kg/m <sup>2</sup> ), media±DE	26,4±4,6	26,1±4,4	0,55
Tensión arterial (mm Hg), media±DE			
Sistólica	130±14	125±15	0,003
Diastólica	79±10	78±9	0,21
Perímetro abdominal (cm), media±DE	94,7±13,3	90,6±14,5	0,01
Colesterol o triglicéridos (mg/dl), media±DE			
Colesterol Total	194±34	199±34	0,24
HDL colesterol	56±18	59±175	0,26
LDL colesterol	119±30	119±31	0,86
Triglicéridos	101±59	103±55	0,72
PCR (mg/l), media±DE	6,7±13,3	2,2±5,1	< 0,001
VSG (mm/1 <sup>st</sup> hora), media±DE	12,3±14,4	6,6±7,0	< 0,001
CC-GIM (mm), media±DE	0,621±0,123	0,607±0,117	0,30
Placas carotídeas, n (%)	62 (41,6)	48 (26,4)	0,003

### **Aterosclerosis subclínica en la espondilitis anquilosante y la en espondiloartritis axial no radiológica.**

Al analizar la afectación aterosclerótica en los 2 subtipos de pacientes que constituyen la serie de Esp-ax observamos que, mientras que en la EA existía un incremento de placas carotídeas con respecto a los controles sanos, en el reducido grupo de Esp-ax no radiológica el aumento era mínimo y no significativo (tabla 2). El CC-GIM fue similar al de los controles en ambos grupos de pacientes.

*Tabla 2. Diferencias en el CC-GIM y la presencia de placas carotídeas entre los 2 subtipos diferentes de Espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica) y controles sanos.*

	<b>Controles (n=181)</b>	<b>Espondilitis Anquilosante (n=115)</b>	<b>P</b>	<b>Espondiloartritis Axial no radiológica (n=34)</b>	<b>P</b>
CC-GIM (mm), media±DE	0,607±0,117	0,627±0,125	0,18	0,602±0,117	0,80
Placas carotídeas, n (%)	48 (26,4)	52 (45,2)	0,001	10 (29,4)	0,71

### **Diferencias entre pacientes con espondiloartritis axial con y sin placas carotídeas.**

Dado que las placas carotídeas constituyen el paradigma de la enfermedad aterosclerótica procedimos a determinar si existía alguna diferencia entre los pacientes con Esp-ax con y sin placas (tabla 3). Como era previsible, los pacientes con placas tenían una mayor edad y eran varones con más frecuencia que los que no las tenían. Además, tenían una enfermedad de mayor duración desde el inicio de los síntomas: 20,5±11,2 vs. 12,0±8,6 años ( $p<0,001$ ). Los

pacientes con aterosclerosis carotídea tenían también una mayor afectación de cadera (16,1% vs. 5,8%;  $p=0,04$ ) y presencia de sindesmofitos (50% vs. 23%;  $p<0,001$ ). De acuerdo con estos hallazgos, el grado de limitación funcional y de movilidad resultó ser también superior (BASFI  $4,7\pm 2,6$  vs.  $3,8\pm 2,4$ ,  $p=0,03$  y BASMI  $3,9\pm 1,7$  vs.  $2,7\pm 1,8$ ,  $p<0,001$ , respectivamente). Los valores de CC-GIM fueron mayores en pacientes con placas ( $0,690\pm 0,115$  mm vs.  $0,572\pm 0,104$  mm en aquellos sin placas;  $p<0,001$ ).

*Tabla 3. Espondiloartritis axial: diferencias en función de la presencia o ausencia de placas carotídeas.*

Variable	Con placas Sin placas		p
	(n=62)	(n=87)	
Edad (años), media±DE	54,3±10,8	40,4±8,8	<0,001
Hombres/Mujeres	45/17	43/44	0,005
Duración de la enfermedad (años), media±DE			
Desde los primeros síntomas	20,5±11,2	12,0±8,6	<0,001
Desde el diagnóstico de Esp-ax	11,3±11,1	6,5±7,1	0,002
BASDAI, media±DE	3,8±2,2	4,0±2,3	0,66
ASDAS, media±DE	2,5±1,1	2,3±1,0	0,36
BASFI, media±DE	4,7±2,6	3,8±2,4	0,03
BASMI, media±DE	3,9±1,7	2,7±1,8	<0,001
Uveítis anterior, n (%)	13 (21,0)	14 (16,1)	0,45
Sinovitis y/o entesitis, n (%)	22 (35,5)	36 (41,4)	0,47
Afectación cadera, n (%)	10 (16,1)	5 (5,8)	0,04
MASES	2,0±2,5	2,4±2,6	0,44
AntiTNF- $\alpha$ desde el diagnóstico de la enfermedad, n (%)	26 (41,9)	35 (40,2)	0,84
HLA-B27 positivo, n (%)	43 (69,4)	65 (74,7)	0,47
PCR (mg/l), media±DE			
En el momento del estudio	8,4±16,0	5,6±10,9	0,20
En el momento del diagnóstico	15,9±28,3	13,5±28,3	0,66

VSG (mm/1º hora), media±DE			
En el momento del estudio	14,7±17,2	10,5±11,8	0,08
En el momento del diagnóstico	19,2±19,3	17,4±22,1	0,64
Sindesmofitos, n (%)	31 (50,0)	20 (23,0)	<0,001
Psoriasis, n (%)	12 (19,4)	5 (5,8)	0,01
Colesterol o triglicéridos (mg/dl), media±DE			
Colesterol total	202±34	188±32	0,01
HDL-colesterol	54±15	58±19	0,12
LDL-colesterol	126±32	113±27	0,02
Triglicéridos	108±50	95±64	0,19
Pacientes con criterios de EA, n (%)	52 (83,9)	63 (72,4)	0,10
CC-GIM, media±DE	0,690±0,11	0,572±0,10	<0,001

### **Relación entre las placas carotídeas y las principales variables clínicas en pacientes con espondiloartritis axial.**

Al igual que en la población general los niveles de colesterol se mostraron asociados con la presencia de placas en pacientes con EsP-ax (tabla 4).

*Tabla 4. Factores de riesgo cardiovascular clásicos y su relación con placas carotídeas en 149 pacientes con espondiloartritis axial. Odds ratios (OR) ajustados por edad en el momento del estudio y sexo*

<b>Variable</b>	<b>OR (95% CI)</b>	<b>p</b>
Colesterol Total	1,01 (1,00–1,02)	<0,001
HDL-colesterol	0,98 (0,96–1,00)	0,01
LDL-colesterol	1,01 (1,00–1,03)	<0,001
Triglicéridos	1,00 (1,00–1,01)	0,03
Fumador (ref.: nunca)	1,42 (0,70 – 2,87)	0,33
Ex fumador (ref.: nunca)	0,87 (0,42 – 1,78)	0,70
Obesidad (ref.: No)	0,56 (0,26 – 1,23)	0,15
Diabetes mellitus (ref.: No)	2,60 (0,51 – 13,4)	0,25
CC-GIM (cada 0.1 mm)	2,73 (1,86–4,00)	<0,001

A continuación, procedimos a diseñar dos modelos (modelo uno y modelo dos) para analizar si determinadas características de la EsP-ax se encontraban directa (modelo 1) o indirectamente (modelo 2) asociadas con la presencia de placas carotídeas. Los valores de colesterol total, HDL-C, LDL-C, triglicéridos y CC-GIM son reconocidos factores de riesgo para el desarrollo de placas carotídeas y al no tratarse de características propias de las EsP-ax no las incluimos en los modelos 1 y 2. Confirmamos la potencial asociación de esas variables con las placas ajustando por edad y sexo para confirmar su papel como factores de riesgo para placas, tal y como ocurre en la población general (tabla 4). Posteriormente, tras ajustar por factores de confusión, observamos una asociación significativa entre la edad en el momento del estudio y la presencia de placas carotídeas (tabla 4). Conviene destacar que las mujeres presentaron menor riesgo de tener placas que los varones tras ajustar por edad y tabaquismo (OR 0,36, 95% CI 0,15–0,87;  $p=0,02$ ). Sin embargo, esta asociación desaparecía tras ajustar por obesidad, hipertensión, diabetes mellitus y dislipemia (OR 0,44, 95% CI 0,18–1,13;  $p=0,09$ ). Aquellos pacientes con afectación de cadera (OR cruda 3,15, 95% CI 1,02–9,75;  $p=0,05$ ), sindesmofitos (OR cruda 4,94, 95% CI 2,14–11,4;  $p<0,001$ ), o psoriasis (OR cruda 3,94, 95% CI 1,31–11,84;  $p=0,02$ ) tenían un mayor riesgo de tener placas carotídeas. En consonancia con estos hallazgos, también se observó una asociación significativa entre la presencia de placas carotídeas y el grado de limitación funcional y de movilidad medido por BASFI (OR cruda 1,16, 95% CI 1,02–1,33;  $p=0,03$ ) y BASMI (OR cruda 1,45, 95% CI 1,19–1,77;  $p<0,001$ ) respectivamente. Sin embargo, tal y como queda reflejado en la tabla 5, excepto para el caso de la psoriasis que continúa siendo un factor de riesgo para placas tras los ajustes, la relación entre el resto de características de la EsP-ax y las placas carotídeas desapareció en los modelos ajustados 1 y 2.

Tabla 5. Espondiloartritis axial: asociación entre placas carotídeas y sus principales características clínicas.

Variable	Modelo 1*		Modelo 2**	
	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p
Edad (años)***	1,16 (1,09-1,22)	<0,001	1,16 (1,10-1,22)	<0,001
Mujeres****	0,44 (0,18-1,13)	0,09	0,36 (0,15-0,87)	0,02
Duración de la enfermedad (años)				
Desde los primeros síntomas	1,02 (0,96-1,07)	0,54	1,00 (0,95-1,05)	0,91
Desde el diagnóstico	0,98 (0,92-1,04)	0,51	0,97 (0,92-1,03)	0,32
BASDAI	1,00 (0,81-1,22)	0,98	0,95 (0,78-1,17)	0,65
ASDAS	0,87 (0,56-1,34)	0,53	0,81 (0,53-1,25)	0,35
BASFI	0,97 (0,80-1,18)	0,79	0,94 (0,77-1,13)	0,50
BASMI	0,91 (0,67-1,24)	0,54	0,85 (0,63-1,15)	0,63
Uveítis anterior	1,66 (0,56-5,00)	0,36	1,52 (0,55-4,26)	0,42
Sinovitis y/o entesitis	0,76 (0,31-1,86)	0,55	0,74 (0,31-1,78)	0,51
Psoriasis	5,20 (1,18 - 22,9)	0,03	4,90 (1,15-20,9)	0,03
Afectación de cadera	0,81 (0,19-3,41)	0,78	0,91 (0,22-3,75)	0,90
MASES	0,96 (0,79-1,17)	0,69	0,95 (0,79-1,14)	0,59
Anti-TNF- $\alpha$ desde el diagnóstico de la enfermedad	0,88 (0,35-2,17)	0,78	0,79 (0,33-1,86)	0,58
HLA-B27 positivo	0,94 (0,35-2,52)	0,90	0,72 (0,28-1,84)	0,49
PCR (mg/l)				
En el momento del estudio	0,98 (0,95-1,17)	0,20	0,97 (0,94-1,01)	0,11
En el momento diagnóstico	1,00 (0,98-1,02)	0,95	1,00 (0,98-1,01)	0,79
ESR (mm/1 <sup>st</sup> hora)				
En el momento del estudio	0,99 (0,95-1,02)	0,49	0,99 (0,95-1,02)	0,49
En el momento diagnóstico	0,99 (0,97-1,02)	0,68	0,99 (0,96-1,02)	0,37
Sindesmofitos	1,09 (0,39-3,05)	0,87	1,12 (0,42-2,99)	0,82
Pacientes con criterios de EA	1,61 (0,53-4,85)	0,40	1,47 (0,51-4,21)	0,48

\*Modelo 1: Odds ratios ajustadas por edad en el momento del estudio, sexo, obesidad, hipertensión, dislipemia, diabetes mellitus y tabaquismo, pero no por el resto de variables incluidas en la tabla.

\*\*Modelo 2: Odds ratios ajustadas por edad en el momento del estudio, sexo y tabaquismo, pero no por el resto de variables incluidas en la tabla.

\*\*\*La edad en el momento del estudio no fue incluida en los ajustes

\*\*\*\*El sexo no fue incluido en los ajustes

#### **4.1.2. Discusión**

Nuestro estudio confirma la existencia de una enfermedad aterosclerótica severa en pacientes con criterios ASAS de EsP-ax (2).

Las placas carotídeas son consideradas un indicador de enfermedad aterosclerótica más fiable que el CC-GIM (104,105,107). Los estudios realizados en pequeñas series de pacientes con EA muestran resultados contradictorios tanto en lo referente a la prevalencia de placas carotídeas (50,51,52) como al CC-GIM (49,50,62,66,68). En nuestro estudio, que incluye una amplia serie de pacientes con EsP-ax, no se hallaron diferencias significativas entre pacientes y controles en cuanto al CC-GIM. Sin embargo, la mayor prevalencia de placas carotídeas observada apoya la hipótesis de la existencia de una aterogénesis acelerada en la EsP-ax. Es destacable que hasta el 41% de los pacientes de esta serie, constituida por individuos de mediana edad con EsP-ax de larga duración, tenían placas carotídeas. De los 3 principales trabajos que han estudiado la presencia de placas en pacientes con EA, únicamente el de González-Juanatey obtuvo resultados equiparables a los nuestros (50). Los pacientes incluidos en los trabajos de Valente et al (51) y Arida et al (52), que no se encontraron diferencias entre EA y controles, tenían una menor actividad de la enfermedad y habían sido tratados con mayor frecuencia con inhibidores del TNF-  $\alpha$ . Ambos factores han sido asociados con un efecto positivo sobre la enfermedad aterosclerótica por lo que podrían contribuir a explicar las diferencias halladas entre los 4 trabajos (64,68,69,86,87). Es importante mencionar que los protocolos utilizados para la realización del estudio ultrasonográfico también difiere de unos estudios a otros, y el tamaño muestral en todos ellos es reducido, lo cual también puede influir en la obtención de resultados discrepantes.

Nuestro trabajo, por tanto, aporta datos de gran interés que apoyan la existencia de una enfermedad aterosclerótica acelerada en una serie de pacientes con EsP-ax que incluye el mayor número de EA estudiado hasta la fecha. Este hallazgo tiene además una gran relevancia clínica ya que las placas carotídeas están consideradas como un reflejo de muy alto riesgo CV (89).

Los pacientes con psoriasis y con artritis psoriásica han mostrado un aumento del riesgo de placas carotídeas (134,135). La hipertensión y la diabetes mellitus aumentan significativamente el riesgo de enfermedad CV en pacientes con artritis psoriasisica (136). Sin embargo, en nuestra serie encontramos que la presencia de psoriasis constituía per se una característica específica de la enfermedad independientemente asociada con la presencia de aterosclerosis en pacientes con EsP-ax. El análisis crudo de otras potenciales asociaciones mostró, al igual que previamente hicieran los grupos de Gonzalez-Juanatey (50), Bodnar (62) o Hamdi (68), que la presencia de aterosclerosis subclínica se asociaba a diversos factores de severidad de la enfermedad: BASFI, BASMI, afectación de cadera, sindesmofitos y duración de la enfermedad. Sin embargo, excepto para el caso de la psoriasis, el resto de asociaciones desaparecían tras ajustar por edad y sexo, encontrándose tan lejos de la significación estadística que difícilmente la falta de asociación puede ser achacada a la falta de potencia estadística. Nuestra interpretación al respecto es que, excepto para el caso de la psoriasis, ninguno de los datos clínicos analizados en este estudio pudo relacionarse con la presencia de placas carotídeas y que la edad podría estar actuando como un importante factor de confusión en la asociación inicialmente observada con los parámetros de severidad. Tampoco se pudo demostrar en nuestra serie la implicación del proceso inflamatorio, reflejado por los valores de PCR y VSG, en el desarrollo de placas carotídeas. En los pacientes con EA y más

aun en aquellos con EsP-ax no radiológica los niveles de reactantes de fase aguda se encuentran frecuentemente dentro de los límites normales (60). Este hecho, junto con la disminución de los biomarcadores inflamatorios que conlleva el uso de fármacos Anti-TNF (recibidos por el 40% de nuestros pacientes), pueden explicar la dificultad para vincular proceso inflamatorio y enfermedad aterosclerótica. Es posible que existan otros factores de riesgo CV todavía no identificados en pacientes con EsP-ax. Un buen ejemplo en este sentido es el constituido por la artritis reumatoide, en la que un componente genético parece influir en la presencia de aterosclerosis subclínica y de eventos CV (32).

Respecto al comportamiento de cada uno de los subgrupos de pacientes que constituyen nuestra serie, el reducido número de EsP-ax no radiológica nos impide sacar conclusiones válidas en este sentido, mientras que los resultados obtenidos en los 115 pacientes con EA sí nos permiten afirmar que esta enfermedad se asocia a una aterogénesis acelerada. Teniendo en cuenta todas estas consideraciones podemos concluir que los individuos con EsP-ax deberían ser considerados en la categoría de alto riesgo CV.

#### **4.1.3. Referencia de artículo primero (Rueda-Gotor 2015)**

Rueda-Gotor J, Corrales A, Blanco R et al. Atherosclerotic disease in axial spondyloarthritis: increased frequency of carotid plaques. Clin Exp Rheumatol. 2015 may-jun;33(3):315-20  
Disponible en: <http://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=8350>



**4.2. ARTÍCULO SEGUNDO.** Rueda-Gotor J, Llorca J, Corrales A et al. Subclinical atherosclerosis is not increased in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis. Clin Exp Rheumatol. 2016 Jan-Feb;34(1):159-60.

**4.2.1. Resultados.**

51 pacientes con EsP-ax no radiológica sin eventos CV y 51 controles pareados por edad, sexo y factores de riesgo CV clásicos fueron reclutados para este segundo estudio. Las características de ambos grupos están recogidas en la tabla 1. Aunque los niveles séricos de VSG y PCR fueron superiores en los pacientes con EsP-ax no radiológica, la diferencia no fue significativa. No se apreciaron diferencias entre pacientes y controles ni en la frecuencia de placas carotídeas (25,5% vs. 21,6%;  $p=0,61$ ) ni en el CC-GIM ( $0,571\pm 0,11$  mm vs.  $0,574\pm 0,089$  mm;  $p=0,90$ ).

Tabla 1. Características clínicas, epidemiológicas, analíticas y ecográficas de 51 pacientes con EsP-ax no radiológica y 51 controles sin eventos CV.

Variable	EsP-ax no radiológica (n=51)	Controls (n=51)	P
Varones/Mujeres, n	19/32	19/32	1,00
Edad (años), media±DE	41,39±9,71	41,0±9,10	0,83
Historia de factores de riesgo CV clásicos, n (%)			
Fumadores	11 (21,6)	13 (25,5)	0,83
Ex-fumadores	10 (19,6)	11 (21,6)	0,81
Obesidad	8 (15,7)	7 (13,7)	0,78
Dislipemia	9 (17,7)	6 (11,8)	0,40
Hipertension	6 (11,8)	2 (3,92)	0,14
Diabetes mellitus	2 (3,9)	0	0,15
Enfermedad renal crónica	1 (2,0)	0	0,31
Historia familiar de eventos CV precoces, n (%)	6 (11,8)	6 (11,8)	0,60
Índice de masa corporal, media±DE (kg/m <sup>2</sup> )	25,52±4,95	25,66±4,32	0,87
Tensión arterial, media±DE (mm Hg)			
Sistólica	124,94±15,21	122,43±15,10	0,40
Diastólica	78,35±9,59	77,54±10,64	0,68
Perímetro abdominal (cm), media±DE	90,30±12,70	87,69±13,81	0,33
Colesterol o triglicéridos (mg/dl), media±DE			
Colesterol Total	191,8±34,0	201,8±35,6	0,15
HDL colesterol	60,9±20,0	58,8±16,6	0,57
LDL colesterol	113,1±27,9	121,2±29,0	0,16
Triglicéridos	99,31±61,7	106,7±67,8	0,57
PCR (mg/l), media±DE	3,7±5,9	1,8±3,2	0,06
VSG (mm/1 <sup>st</sup> hora), media±DE	8,0±8,6	5,9±4,4	0,15
CC-GIM (mm), media±DE	0,57±0,11	0,57±0,09	0,90
Placas carotídeas, n (%)	13 (25,5)	11 (21,6)	0,61
Edad (años), media ±DE en el momento del diagnóstico	39,60 ± 8,84		
Duración de la enfermedad (años), media ±DE			
Desde los primeros síntomas	7,88 ± 6,90		

Desde el diagnóstico de Esp-ax	1,78 ± 2,68
BASDAI, media ±DE	4,58±2,21
ASDAS, media ±DE	2,44±0,96
BASFI, media ±DE	3,98±2,36
BASMI, media ±DE	2,27±1,58
Manifestaciones extraarticulares, n (%)	
Psoriasis	4 (7,8)
Enfermedad inflamatoria intestinal	3 (5,9)
Uveitis	6 (11,8)
Historia of sinovitis o entesitis, n (%)	18 (35,3)
Historia de afectación de cadera, n (%)	0 (0)
Sindesmofitos, n (%)	3 (5,9)
Tratamientos n (%)	
Fármacos AntiTNF-α	10 (19,6)
FAMEs	17 (33,3)
AINEs	50 (98,0)
Corticosteroides	4 (7,8)
HLA-B27 positivo, n (%)	22 (43,1)
PCR media >3 mg/l en el momento del diagnóstico, n(%)	16 (31,4)
CRP (mg/l), media±DE en el momento del diagnóstico	5,92±10,74
VSG (mm/1 <sup>st</sup> hora), media±DE en el momento del diagnóstico	10,28±10,60

Debido a que la placa es el paradigma de la enfermedad aterosclerótica tratamos de determinar si podrían existir diferencias entre los pacientes con Esp-ax no radiológica con y sin placas carotídeas (tabla 2). Los pacientes con placas tenían mayor edad (50,46±8,52 años vs. 38,28±8,07 años; p<0,001) y valores más elevados de CC-GIM (0,639±0,117 mm vs. 0,548±0,101 mm;p=0,01) que aquellos sin placas. También estaban caracterizados por tener una mayor duración de la enfermedad desde el inicio de los síntomas (12,61±7,39 años en

pacientes con placas vs.  $6,26 \pm 6,01$  años en aquellos sin placas;  $p < 0,001$ ), un mayor grado de limitación funcional (BASFI  $5,12 \pm 1,99$  vs.  $3,60 \pm 2,37$ ;  $p = 0,05$ ), y una mayor prevalencia de manifestaciones extraarticulares (53,8% Vs 13,2%;  $p = 0,003$ )

*Tabla 2. Espondiloartritis axial no radiológica: diferencias de acuerdo con la presencia o ausencia de placas carotídeas.*

<b>Variable</b>	<b>Con placas (n=13)</b>	<b>Sin placas (n=38)</b>	<b>p</b>
Edad (años), media±DE	50,46±8,52	38,28±8,07	<0,001
Hombres/Mujeres	5/8	14/24	0,91
Duración de la enfermedad (años), media±DE			
Desde el inicio de los síntomas	12,61±7,39	6,26±6,01	0,003
Desde el diagnóstico de la enfermedad	3,15±3,46	1,31±2,23	0,03
BASDAI, media±DE	4,7±1,84	4,55±2,34	0,83
ASDAS, media±DE	2,6±0,75	2,38±1,02	0,51
BASFI, media±DE	5,12±1,99	3,60±2,37	0,05
BASMI, media±DE	2,6±1,33	2,17±1,66	0,42
Manifestaciones extra-articulares, n (%)	7 (53,8)	5 (13,2)	0,003
Uveítis anterior, n (%)	2 (15,4)	4 (10,5)	0,63
Entesitis, n (%)	6 (46,2)	16 (42,1)	0,79
Afectación de cadera n (%)	0	0	-
Sindesmofitos, n (%)	1 (7,7)	2 (5,3)	0,21
Psoriasis, n (%)	4 (30,8)	0	<0,001
AntiTNF-α desde el diagnóstico de la enfermedad, n (%)	2 (15,4)	8 (21,1)	0,65
HLA-B27 positivo, n (%)	5 (38,5)	17 (44,7)	0,69
PCR (mg/l), media±DE			
En el momento del estudio	2,83±2,4	3,96±6,73	0,55
En el momento del diagnóstico	6,99±12,31	5,54±10,29	0,68

VSG (mm/1 <sup>a</sup> hora), media±DE			
En el momento del estudio	8,92±5,37	7,62±9,53	0,64
En el momento del diagnóstico	13,69±14,44	9,08±8,82	0,18
Colesterol o triglicéridos (mg/dl), media±DE			
Colesterol total	202,0±32,9	188,3±34,1	0,20
HDL-colesterol	57,7±13,5	62,0±21,8	0,52
LDL-colesterol	127,0±16,1	108,0±26,5	0,04
Trigliceridos	103,61±42,9	97±67,36	0,77
CC-GIM carotideo, media±DE			
	0,639±0,117	0,548±0,101	0,01

*DE: Desviación estandard; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease ActivityIndex; ASDAS: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; BASMI: Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index; PCR: Proteína C reactiva, VSG: velocidad de sedimentación globular; CC-GIM: grosor intima-media de carótida común.*

Sin embargo, tras ajustar por edad, sexo y factores de riesgo CV clásicos, únicamente persistió una asociación significativa marginal entre la presencia de placas y las manifestaciones extra-articulares (odds ratio 6,47; 95% CI 0,94–44,24; p=0,05). Ninguna otra variable clínica mostró asociación con la aterosclerosis subclínica en nuestra serie de pacientes con EsP-ax no radiológica (tabla 3).

*Tabla 3. Espondiloartritis axial no radiográfica: asociación entre placas carotídeas y las principales variables clínicas y analíticas.*

<b>Variable</b>	<b>OR (95% CI)</b>	<b>p</b>
Duración de la enfermedad (años), media $\pm$ DE		
Desde los primeros síntomas	1,00 (0,88-1,14)	0,93
Desde el diagnóstico de Esp-ax	1,01 (0,5-1,36)	0,90
BASDAI	0,70 (0,43-1,15)	0,10
ASDAS	0,49 (0,16-1,50)	0,21
BASFI	0,94 (0,56-1,55)	0,81
BASMI	0,57 (0,25-1,31)	0,19
Manifestaciones extraarticulares n (%)	6,47 (0,94-44,24)	0,05
Uveítis anterior, n (%)	0,65 (0,06-6,90)	0,72
Psoriasis, n (%)	Infinite	-
Enfermedad inflamatoria intestinal, n (%)	0,14 (0,01-3,27)	0,22
Sinovitis y/o entesitis, n (%)	0,18 (0,02-1,62)	0,12
Anti-TNF- $\alpha$ desde el diagnóstico de la enfermedad, n (%)	0,24 (0,02-2,70)	0,25
HLA-B27 positivo	0,49 (0,07-3,32)	0,47
PCR (mg/l)		
En el momento del estudio	0,81 (0,61-1,08)	0,16
En el momento del diagnóstico	1,01 (0,94-1,08)	0,68
PCR > 3mg/l en el momento del diagnóstico	2,26 (0,34-14,73)	0,39

*Odds ratios ajustadas por edad y sexo en el momento del estudio, obesidad, hipertensión, dislipemia, diabetes mellitus y tabaquismo.*

#### **4.2.2. Discusión**

Este es el primer estudio en analizar la enfermedad aterosclerótica subclínica en pacientes con Esp-ax no radiológica. Nuestros resultados sugieren que, en comparación con la EA, estos pacientes tienen un curso más benigno desde el punto de vista CV, al no presentar un aumento de ateromatosis carotídea en comparación con controles sanos. Existen varias potenciales explicaciones para estos hallazgos. En primer lugar, hay que tener en cuenta que la Esp-ax no

radiológica es una entidad de reciente descripción, cuyo curso natural no está todavía establecido. Se ha observado que algunos pacientes desarrollan con el tiempo una progresión radiológica que les permitirá cumplir los criterios de Nueva York modificados de 1980. Sin embargo, estos casos, que se pueden considerar como EA en un estadio precoz, parecen ser una minoría (137). En un reciente estudio se observó progresión a EA en el 26% de los casos tras un periodo de seguimiento de hasta 15 años (138). Por tanto, y a expensas de conocer mejor su evolución en estudios con seguimientos más prolongados, la mayoría de estos pacientes parecen constituir una entidad diferenciada de la EA. En este sentido, los pacientes con EsP-ax no radiológica tienen ciertas peculiaridades, algunas de las cuales pueden contribuir a explicar la ausencia de enfermedad aterosclerótica severa observada en nuestra serie. En comparación con la EA, los pacientes con EsP-ax no radiológica se caracterizan por presentar una respuesta inflamatoria menos intensa con niveles de PCR y ASDAS inferiores a los observados en la EA (3,4,5,6), factores ambos que han sido relacionados con la enfermedad aterosclerótica en la EA (52,64,68,69). Otros trabajos han reportado además una menor duración de la enfermedad (3,8,9) y menor prevalencia de sindesmofitos (8) en estos pacientes. Si bien estos factores han sido relacionados con la aterosclerosis subclínica en diversos estudios en EA (50, 62, 68,77,78), esta asociación no está claramente establecida al no haberse analizado ajustando por factores de confusión.

Cabe destacar que el único factor propio de la enfermedad que resultó estar asociado con el desarrollo de placas carotídeas fue la presencia de manifestaciones extraarticulares. Se trata de un hallazgo previsible, ya que tanto la psoriasis como la enfermedad inflamatoria intestinal han sido relacionados con un mayor riesgo de enfermedad aterosclerótica de forma

independiente en individuos sin espondiloartritis (15,79,80). En cuanto a la uveítis, estudios recientes han reportado su asociación con la presencia de aterosclerosis subclínica en EA (69,81). Los factores de severidad de la enfermedad que caracterizaban a los pacientes con placas (en este caso la duración de la enfermedad y el BASFI) no mostraron, sin embargo, ninguna asociación en el análisis multivariante.

En conclusión, y a diferencia de lo que ocurre en la EA, nuestros resultados no confirmaron la existencia de un mayor riesgo de aterosclerosis severa en los pacientes con Esp-ax no radiológica. Los pacientes con psoriasis, uveítis o enfermedad inflamatoria intestinal podrían constituir una excepción en este sentido. Son precisos más estudios para confirmar nuestras observaciones.

**4.2.3. Referencia del artículo 2º (Rueda-Gotor 2016)**

Rueda-Gotor J, Llorca J, Corrales A et al. Subclinical atherosclerosis is not increased in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2016 Jan-Feb;34(1):159-60. Disponible en: <http://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=9464>



**4.3. ARTÍCULO TERCERO.** Rueda-Gotor J, Llorca J, Corrales A et al. Carotid ultrasound in the cardiovascular risk stratification of patients with ankylosing spondylitis: results of a population-based study. Clin Exp Rheumatol. 2015

#### **4.3.1. Resultados**

Para la realización de este estudio reclutamos 163 pacientes, de los que 127 fueron finalmente incluidos para el análisis final, tras excluir 6 pacientes con antecedentes de enfermedad CV, 3 con diabetes mellitus, 3 con enfermedad renal crónica y 24 con psoriasis o enfermedad inflamatoria intestinal.

Las principales características de los 127 pacientes se encuentran recogidas en la tabla 1. La edad media en el momento del estudio fue de  $44,5 \pm 11,6$  y, como es habitual en la EA, la proporción de varones fue superior a la de mujeres (61,4 Vs 38,6%). La mediana del retraso diagnóstico y de la duración de la enfermedad desde el inicio de los síntomas fue respectivamente de 5 (1-12) y de 13 (7-22) años. La mediana (IQR) calculada del BASDAI y del BASFI fue de 3.65 (1.7-4.9) y 2.95 (1.7-5.8) respectivamente. 26 pacientes tenían uveítis (20,5%), 49 sindesmofitos (38,9%) y 98 eran HLA B27 (77,2%). Respecto a los tratamientos recibidos, 64 pacientes (50,4%) habían sido tratados con fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos, fundamentalmente sulfasalacina, y 47 (37,6%) habían recibido inhibidores del TNF- $\alpha$ . Los niveles de PCR en el momento del diagnóstico fueron superiores a 3 mg/L en 76 pacientes (59,8%). En cuanto a los resultados ultrasonográficos solamente 3 pacientes tuvieron un CC-GIM > 0,9 mm mientras que en 43 casos (33,9%) fue objetivada la presencia de placas carotídeas. Cabe destacar que todos los pacientes con CC-GIM > 0,9 mm tenían también placas carotídeas.

*Tabla 1. Principales características clínicas, epidemiológicas y carotídeas de una serie de 127 pacientes con EA sin eventos CV, diabetes mellitus o enfermedad renal crónica*

<b>Variable</b>	<b>EA (n=127)</b>
Varones/Mujeres, n	78/49
Edad en el momento del estudio (años), media±DE	44,5±11,6
Edad en el momento del diagnóstico (años), media±DE	36,7±10,6
Retraso diagnóstico (años), mediana (IQR)	5 (1-12)
Duración de la enfermedad (años), mediana (IQR)	
Desde los primeros síntomas	13 (7-22)
Desde el diagnóstico de Esp-ax	5 (1-11)
BASDAI, media±DE	3,64±2,22
ASDAS, mediana (IQR)	3,65 (1,7- 4,9)
media±DE	2,36±1,04
BASFI, media±DE	3,66±2,56
BASMI, mediana (IQR)	2,95 (1,7- 5,8)
media±DE	2,98±1,65
MASES, mediana (IQR)	1 (0-4)
Uveítis, n (%)	26 (20,5%)
Historia de sinovitis o entesitis, n (%)	45 (35,4%)
Historia of afectación de cadera, n (%)	10 (7,9%)
Sindesmofitos, n (%)	49 (38,9%)
Tratamientos recibidos, n (%)	
Anti-TNF	47 (37,6%)
FAMEs sintéticos	64 (50,4%)
AINEs	120 (95,2%)
HLA-B27 positivo, n (%)	98 (77,2%)
PCR (mg/L), mediana (IQR)	
En el momento del estudio	2,3 (0,6-8,0)
En el momento del diagnóstico	5(2-12)
PCR >3 mg/L al diagnóstico, n (%)	76 (59,8%)
VSG (mm/1 <sup>a</sup> hora), mediana (IQR)	
En el momento del estudio	6 (3-16)

En el momento del diagnóstico	11 (4,5-18,5)
Historia de factores de riesgo cardiovascular clásicos, n (%)	
Fumadores	40 (31,5%)
No-fumadores	30 (23,6%)
Obesidad	25 (19,7%)
Dislipemia	26 (20,5%)
Hipertensión	18 (14,2%)
Historia familiar de eventos cardiovasculares precoces, n (%)	15 (12,0%)
Índice de masa corporal, media±DE (kg/m <sup>2</sup> )	26,1± 4,4
Tensión arterial, media±DE (mm Hg)	
Sistólica	130± 14
Diastólica	78± 10
Perímetro abdominal (cm), media±DE	93,3± 13,2
Colesterol o triglicéridos (mg/dl), media±DE	
Colesterol Total	194± 35
HDL-colesterol	54± 15
LDL-colesterol	120± 32
Triglicéridos	101± 59
CC-GIM (mm), media ±DE	0,62± 0,13
CC-GIM (mm) >0.90 mm, n (%)	3 (2,4%)
Placas Carotídeas, n (%)	43 (33,9%)

### **SCORE-IA, SCORE-CT, Framingham risk score, Reynolds risk score y hallazgos ultrasonográficos en pacientes con EA.**

Basándonos en los criterios de edad previamente descritos en los métodos procedimos a realizar el SCORE-IA, SCORE-CT y el Framingham risk score (FRS) en todos los pacientes con edad igual o superior a 35 años, que fueron 102 en total. Debido a que el Reynolds risk score (RRS) está diseñado para ser aplicado

únicamente a partir de los 45 años, éste algoritmo solo pudo ser calculado en 57 pacientes (tabla 2).

Todos los pacientes fueron clasificados en 3 categorías distintas de riesgo CV (baja, moderada y alta o muy alta) de acuerdo con estos 4 algoritmos. La frecuencia de placas carotídeas en cada categoría fue entonces calculada para comparar la capacidad de cada algoritmo para clasificar correctamente a los pacientes con alto o muy alto riesgo CV (tabla 2).

Independientemente del algoritmo utilizado más del 50% de los pacientes con riesgo CV moderado tenía placas carotídeas. También los pacientes incluidos en los grupos de bajo riesgo CV tenían placas en una proporción considerable: se objetivaron en el 20,8%, el 24,6% y el 53,3% de los pacientes con bajo riesgo según el SCORE-CT, el FRS y el RRS respectivamente (tabla 2).

Los pacientes con moderado y alto o muy alto riesgo CV según el SCORE-CT, SCORE-IA y FRS tenían valores más altos de BASDAI y BASFI que aquellos clasificados en el grupo de riesgo CV bajo (tabla 2). No fue este el caso en el RRS. Este resultado contradictorio podría deberse al bajo número de pacientes analizados con este algoritmo (tabla 2).

Tabla 2. Presencia de placas carotídeas en 102 pacientes con EA mayores de 35 años sin eventos cardiovasculares, diabetes mellitus ni enfermedad renal crónica, que fueron clasificados en grupos de bajo, moderado o alto/muy alto riesgo CV según el SCORE-CT, SCORE-IA y el Framingham Risk Score. Lo mismo se hizo utilizando el Reynolds Risk Score en 57 pacientes mayores de 45 años sin eventos cardiovasculares, diabetes mellitus ni enfermedad renal crónica.

	<b>Bajo riesgo cardiovascular*</b>	<b>Moderado riesgo cardiovascular **</b>	<b>Alto/muy alto riesgo cardiovascular ***</b>
<b>SCORE-CT</b>	<b>11/53 (20,8%)</b>	<b>27/44 (61,4%)</b>	<b>5/5 (100%)</b>
BASDAI (mediana IQR)	3,3 (1,2 – 4,6)	3,8 (2,6 – 5,0)	4,8 (2,6 – 5,7)
BASFI (mediana IQR)	2,1 (1,1 – 4,4)	4,7 (3,3 – 7,1)	5,3 (2,6 – 6,3)
<b>SCORE-IA</b>	<b>10/51 (19,6%)</b>	<b>31/49 (63,3%)</b>	<b>2/2 (100%)</b>
BASDAI (mediana IQR)	3,6 (1,3 – 4,6)	3,8 (2,0 – 5,5)	3,7 (2,6 – 4,8)
BASFI (mediana IQR)	2,3 (1,2 – 4,6)	4,8 (2,2 – 7,1)	4,0 (2,6 – 5,3)
<b>Framingham Risk Score</b>	<b>14/57 (24,6%)</b>	<b>18/31 (58,1%)</b>	<b>10/13 (76,9%)</b>
BASDAI (mediana IQR)	3,2 (1,3 – 4,6)	4,3 (2,9 – 6,0)	4,8 (1,7 – 5,7)
BASFI (mediana IQR)	2,3 (1,2 – 4,7)	4,8 (3,1 – 7,0)	5,8 (2,6 – 7,7)
<b>Reynolds Risk Score</b>	<b>24/45 (53,3%)</b>	<b>8/10 (80,0%)</b>	<b>2/2 (100%)</b>
BASDAI (mediana IQR)	4,2 (2,6 – 5,5)	4,6 (1,7 – 5,7)	3,7 (2,6 – 4,8)
BASFI (mediana IQR)	4,7 (2,8 – 6,9)	5,7 (2,2 – 6,4)	4,0 (2,6 – 5,3)

SCORE-CT: SCORE calculado usando los niveles de colesterol total

SCORE-IA: SCORE calculado usando el índice aterogénico: colesterol total/HDL-colesterol.

\* Riesgo bajo: <1% de acuerdo con el SCORE-CT y el SCORE-IA; <10% de acuerdo con el Reynolds y el Framingham Risk Scores.

\*\* Riesgo Moderado: ≥1% y <5% de acuerdo con el SCORE-CT y el SCORE-IA; ≥10% y <20% de acuerdo con el Reynolds y el Framingham Risk Scores.

\*\*\* Riesgo alto o muy alto: >5% de acuerdo con el SCORE-CT y el SCORE-IA; ≥20% de acuerdo con el Reynolds y el Framingham Risk Scores.

IQR: Rango intercuartílico

### **Modelo predictivo para establecer la presencia de alto o muy alto riesgo CV en pacientes con EA**

A continuación, debido a que un gran número de pacientes con placas carotídeas fueron incluidas en categorías de bajo o moderado riesgo CV, procedimos a diseñar un modelo predictivo que permitiese identificar el mayor número de pacientes con aterosclerosis subclínica, o lo que es lo mismo, con muy alto riesgo CV. Para este propósito decidimos usar el SCORE-CT, que es el habitualmente utilizado en la población española y que en nuestra serie demostró detectar un mayor número de pacientes con alto/muy alto riesgo CV en comparación con el SCORE-IA.

A pesar de dicha superioridad, tal y como se puede apreciar en la tabla 3, el SCORE-CT $\geq$ 5% demostró una sensibilidad muy baja (11,6%) a la hora de identificar a pacientes con muy alto riesgo CV, detectando únicamente 5 de los 43 pacientes con placas carotídeas o SCORE-CT  $\geq$ 5% (modelo 1).

Añadir al SCORE-CT $\geq$ 5% la presencia de placas carotídeas en los casos de SCORE moderado ( $\geq$ 1% and  $<$ 5%) permitió incrementar la sensibilidad hasta el 74,4%, al detectar 32 pacientes con muy alto riesgo CV (modelo 3) (tabla 3).

Otro modelo predictivo (modelo 4) que incluía los pacientes con riesgo SCORE-CT alto/muy alto (SCORE-CT  $\geq$ 5%), pacientes con riesgo SCORE-CT moderado ( $\geq$ 1% and  $<$ 5%) y placas carotídeas, y pacientes con riesgo SCORE-CT bajo ( $<$ 1%) junto con duración de la enfermedad  $>$  10 años, PCR al diagnóstico  $>$ 3 mg/dL y placas carotídeas permitió elevar la sensibilidad para detectar pacientes con riesgo CV alto o muy alto hasta el 88,4% (tabla 3).

La misma sensibilidad se obtenía al sustituir la duración  $>$  10 año por la presencia de sindesmofitos (sensibilidad:88,4%, modelo 5) (tabla 3).

Finalmente diseñamos un último modelo (modelo 6), en el que se incluían a los pacientes con SCORE-CT  $\geq 5\%$ , pacientes con SCORE-CT  $\geq 1\%$  y  $< 5\%$  y placas carotídeas, y pacientes con SCORE-CT  $< 1\%$ , PCR al diagnóstico  $> 3$  mg/dL y, o bien sindesmofitos o bien manifestaciones extraarticulares con placas carotídeas. Este modelo es el que alcanzó una mayor sensibilidad, permitiendo detectar a 40 de los 43 pacientes con alto o muy alto riesgo CV con una sensibilidad del 93%.

*Tabla 3. Sensibilidad para establecer la presencia de alto/muy alto riesgo CV en 102 pacientes mayores de 35 años sin eventos CV, diabetes mellitus o enfermedad renal crónica usando el SCORE-CT o la presencia de hallazgos carotídeos de severidad (placas carotídeas)*

<b>Modelo</b>	<b>Sensibilidad</b>
Patrón oro*	n= 43 (100%)
1. SCORE-CT $\geq 5\%$	n= 5/43 (11,6%)
2. Placas carotídeas	n= 43/43 (100%)
3. SCORE-CT $\geq 5\%$ o SCORE-CT $\geq 1\% < 5\%$ + placas carotídeas	n= 32/43 (74,4%)
4. SCORE-CT $\geq 5\%$ o SCORE-CT $\geq 1\% < 5\%$ + placas carotídeas o SCORE-CT $< 1\%$ y: PCR $> 3$ mg/L al diagnóstico + duración de la enfermedad desde el inicio de los síntomas $> 10$ años + placas carotídeas	n= 38/43 (88,4%)
5. SCORE-CT $\geq 5\%$ o SCORE-CT $\geq 1\% < 5\%$ más placas carotídeas o SCORE-CT $< 1\%$ y: PCR $> 3$ mg/L al diagnóstico + sindesmofitos + placas carotídeas	n= 38/43 (88,4%)
6. SCORE-CT $\geq 5\%$ o SCORE-CT $\geq 1\% < 5\%$ + placas carotídeas o SCORE-CT $< 1\%$ y: PCR $> 3$ mg/L al diagnóstico + sindesmofitos + placas carotídeas o PCR $> 3$ mg/L al diagnóstico + manifestaciones extraarticulares + placas carotídeas	n= 40/43 (93,0%)

\*Patrón oro para alto/muy alto riesgo CV: SCORE  $\geq 5\%$  o placas carotídeas

### **Asociación entre las principales variables clínicas y la presencia de placas carotídeas en pacientes con espondilitis anquilosantes y bajo riesgo cardiovascular según el SCORE-CT.**

Para el diseño de los distintos modelos de predicción determinamos la asociación existente entre las placas y diversos parámetros de la enfermedad potencialmente asociados a la enfermedad aterosclerótica en el subgrupo de bajo riesgo CV según SCORE-CT (tabla 4). De esta manera pudimos comprobar que la presencia de sindesmofitos se asociaba a un mayor riesgo de presentar placas carotídeas (OR 8,75 [95% CI 2,11 – 36,40]; p= 0.002). El análisis sugería además una relación entre la presencia de placas y manifestaciones extraarticulares (OR 3,43 [0,82 – 14,69]; p=0,10) así como de PCR al diagnóstico > 3 mg/L (OR 3,56 [0,88 – 14,11];p=0,08) si bien la asociación no obtuvo significación estadística en este grupo de riesgo CV ( probablemente debido al escaso tamaño muestral, ya que al analizarse la serie completa la asociación con la PCR> 3 mg/L si resultó ser significativa) (datos no mostrados)

*Tabla 4. Asociación entre las principales variables clínicas y la presencia de placas carotídeas en 53 pacientes con EA mayores de 35 años con bajo riesgo CV según el SCORE-CT.*

<b>Variable</b>	<b>OR (95% CI)</b>	<b>p</b>
Duración de la enfermedad > 10 años	1,09 (0,30 – 3,92)	0,90
Duración de la enfermedad > 15 años	2,35 (0,63 – 8,88)	0,22
PCR >3 mg/L en el diagnóstico	3,56 (0,88 – 14,11)	0,08
Presencia de sindesmofitos	8,75 (2,11 – 36,40)	0,002
Presencia de manifestaciones extraarticulares (uveítis)	3,43 (0,82 – 14,69)	0,10

### **Influencia del efecto de la terapia anti TNF- $\alpha$ en la presencia de placas carotídeas**

Al estudiar los pacientes que recibían fármacos inhibidores del TNF- $\alpha$ , observamos que aquellos con riesgo CV bajo según el SCORE-CT que habían recibido tratamiento biológico tenían menos placas carotídeas que el resto (tabla 5). En el caso de los pacientes con riesgo moderado la relación observada fue la inversa, existiendo una mayor frecuencia de placas en aquellos pacientes tratados con antiTNF.

*Tabla 5. Presencia de placas carotídeas en 102 pacientes con EA mayores de 35 años sin eventos CV, diabetes mellitus o enfermedad renal crónica clasificados en los grupos de bajo, moderado y alto/muy alto riesgo CV según el SCORE-CT. Los pacientes fueron estratificados de acuerdo con el uso de fármacos antiTNF-  $\alpha$ .*

<b>SCORE-CT</b>	<b>Bajo riesgo cardiovascular</b>	<b>Moderado riesgo cardiovascular</b>	<b>Alto/muy alto riesgo cardiovascular</b>
Pacientes con placas carotídeas	11/53 (20,8%)	27/44 (61,4%)	5/5 (100%)
Placas carotídeas en pacientes con tratamiento antiTNF- $\alpha$ .	3/22 (13,6%)	14/20 (70,0%)	1/1 (100%)
Placas carotídeas en pacientes sin tratamiento antiTNF- $\alpha$ .	8/31 (25,8%)	13/24 (54,2%)	4/4 (100%)

#### **4.3.2. Discusión**

El presente estudio confirma que los algoritmos de riesgo CV disponibles para la población general infraestiman el riesgo CV en pacientes con EA. Tras utilizar en nuestra serie cuatro scores diferentes (FRS, RRS, SCORE-CT y SCORE-IA)

encontramos que al menos el 19% y el 58% de los pacientes con bajo y moderado riesgo CV respectivamente tenían aterosclerosis subclínica. Este hallazgo resulta de especial relevancia ya que la presencia de placas carótidas y/o un CC-GIM  $> 0,9$  mm son considerados predictores fiables de eventos CV y confieren al individuo en quien se objetivan un riesgo CV muy alto de acuerdo con las guías europeas 2012 de prevención CV en la práctica clínica (89). En este sentido una adecuada estratificación del riesgo CV permitiría un mejor control de los factores de riesgo clásicos contribuyendo así a prevenir el desarrollo de eventos CV.

Los hallazgos descritos en nuestra serie muestran una infraestimación del riesgo CV equiparable a la encontrada en otras enfermedades inflamatorias crónicas. Un estudio reciente reportó la existencia de placas carotídeas en el 63% de una serie española de pacientes con artritis reumatoide y riesgo CV moderado según SCORE (111). Datos similares han sido recientemente publicados en un trabajo realizado en pacientes con psoriasis y artritis psoriásica (139).

Al comparar los distintos algoritmos de riesgo CV el RRS se reveló como el índice menos apropiado para los pacientes con EA. Su propio diseño, que le impide ser utilizado en individuos menores de 45 años, excluye de la evaluación del riesgo a numerosos pacientes con EA, que son característicamente más jóvenes. Además, a pesar de ser el único algoritmo que considera indirectamente la presencia de una enfermedad inflamatoria mediante la inclusión de la PCR en su ecuación, el RRS no mejoró la identificación de los pacientes con alto/muy alto riesgo CV en los pacientes de nuestra serie. Este hallazgo coincide con el realizado recientemente en pacientes con AR (100). El FRS demostró ser el mejor capacitado en este sentido, al identificar a un mayor número de pacientes con muy alto riesgo CV. Esta superioridad podría deberse a la sobreestimación

del riesgo que se le atribuye al FRS cuando es utilizado en individuos europeos, a los que clasifica en exceso en los grupos de mayor riesgo CV (140-143). Sin embargo, el FRS fue también el algoritmo que, junto al RRS, más pacientes con placas carotídeas clasificó en el grupo de bajo riesgo, lo cual constituye un importante hándicap a la hora de considerar su uso. Los pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas como la AR (144) o la EA (56) muestran un perfil lipídico caracterizado por un descenso de los niveles de HDL-c, que redundaba en un aumento del índice aterogénico. Por esta razón las recomendaciones EULAR 2010 proponen el uso del SCORE-IA en la evaluación del riesgo CV en este tipo de enfermedades (102). Sin embargo nuestra comparativa otorgó al SCORE-CT una mayor capacidad a la hora de identificar a los pacientes de alto riesgo CV. Este hallazgo coincide con el reportado en la población general española, en donde el SCORE-CT también clasifica a un mayor número de individuos en las categorías de mayor riesgo CV (5,8% vs 1,1% en el caso del SCORE-IA) (145).

Nuestro estudio confirma que la US carotídea puede ser de utilidad para mejorar la sensibilidad de los algoritmos de riesgo CV a la hora de detectar pacientes con riesgo CV elevado. Los resultados obtenidos apoyan el uso de la US carotídea en los individuos con EA y riesgo CV moderado, tal y como ya proponen hacer en la población general las guías europeas de riesgo CV (89). Sin embargo, en las enfermedades inflamatorias resulta también de gran interés identificar la presencia de aterosclerosis subclínica entre los pacientes con riesgo CV bajo. En este sentido un estudio reciente reportaba que hasta el 32% de los eventos CV ocurrían en este subgrupo de riesgo en pacientes con AR precoz (100). En nuestra serie la realización de ECO carotídea a pacientes de bajo riesgo CV según SCORE-CT que además hubiesen tenido una PCR > 3mg/L al diagnóstico

junto con la presencia de manifestaciones extra-articulares o sindesmofitos en el momento del estudio permitía incrementar considerablemente la sensibilidad para detectar a los pacientes con muy alto riesgo CV. En este sentido la presencia de un valor de PCR superior a 3mg/L está también considerado como un factor de riesgo CV en la población general (146), y su utilidad para mejorar la estratificación del riesgo CV en individuos con enfermedades inflamatorias está recogido en las guías europeas 2012 (89). De hecho, los niveles séricos de PCR han sido asociados a la presencia de enfermedad aterosclerótica tanto clínica como subclínica en pacientes con artropatías inflamatorias (55,61,68,147). Respecto a las manifestaciones extra-articulares, la uveítis de manera independiente ha sido previamente relacionada con la presencia de placas carotídeas en pacientes con EA (69,79). En cuanto a los sindesmofitos, su presencia es considerada un reflejo de la combinación de la duración y la severidad de la enfermedad, y ambos factores han sido asociados con un aumento de la morbi-mortalidad CV en otras enfermedades inflamatorias como la AR (102) o el LES (14).

La asociación entre estos 3 factores (PCR al diagnóstico mayor de 3 mg/L, presencia de sindesmofitos y manifestaciones extraarticulares) y la presencia de aterosclerosis subclínica también fue observada en los pacientes de bajo riesgo CV de nuestra serie, si bien solo fue estadísticamente significativa en el caso de los sindesmofitos. La ausencia de significación en los otros dos casos posiblemente se deba al tamaño muestral, como sugiere el hecho de que para el caso de la PCR se alcanzase la significación al analizar la serie completa (datos no mostrados)

El uso de la US carotídea con objeto de mejorar la estratificación del riesgo CV es un procedimiento factible en la práctica clínica habitual. Puede ser realizada

con el mismo equipo utilizado para la US musculoesquelética, y la técnica ha sido validada para determinar la existencia de aterosclerosis subclínica (148).

Cabe destacar el hecho de que muy pocos pacientes de nuestra serie presentaban una CC-GIM elevado en comparación con los que tenían placas carotídeas (2,4% Vs 33,9%), lo que apoyaría el uso de las placas como predictor principal alto riesgo CV en futuros estudios en EA. Este hallazgo está en consonancia con diferentes estudios que consideran las placas carotídeas como un indicador más fiable de aterosclerosis severa (104-107).

En conclusión, este es el primer estudio que evalúa la utilidad de la US carotídea en la estratificación del riesgo CV en pacientes con EA. Nuestros resultados confirman que los algoritmos tradicionales infraestiman el riesgo CV en estos pacientes. Por esta razón proponemos el uso de la US como una herramienta útil para detectar a los pacientes de muy alto riesgo CV, especialmente en aquellos con riesgo CV moderado según los índices de riesgo CV tradicionales. Sin embargo, son precisos estudios longitudinales con desenlaces clínicos para poder establecer definitivamente la utilidad de la US carotídea en la predicción del riesgo CV en estos pacientes.

#### **4.3.3. Referencia del artículo 3º (Rueda-Gotor 2016)**

Rueda-Gotor J, Llorca J, Corrales A et al. Carotid ultrasound in the cardiovascular risk stratification of patients with ankylosing spondylitis: results of a population-based study. Clin Exp Rheumatol

## Carta de aceptación del artículo 3º

*Clinical and Experimental*  
**RHEUMATOLOGY**  
*On line*

22 February 2016, h.12:26

Article code: CER9251 revision (20160214162337-10311)

Title: Carotid ultrasound in the cardiovascular risk stratification of patients with ankylosing spondylitis: results of a population-based study

Author list: J. RUEDA-GOTOR, J. Llorca, A. Corrales, R. Blanco, P. Fuentevilla, V. Portilla, R. Expósito, C. Mata, T. Pina, C. González-Juanatey, M. González-Gay

Dear Dr. Miguel Gonzalez-Gay,

We acknowledge with many thanks receipt of the revised version of your manuscript, and we are pleased to inform you that it was accepted for publication in *Clinical and Experimental Rheumatology*.

The article will appear in the first available issue and we will let you have the relevant galley-proof as soon as possible, kindly asking you to send it back to us by return of mail.

I look forward to hearing from you soon, and take this opportunity to send you my very best personal regards

Yours sincerely,  
Stefano Bombardieri, MD  
Editor-in-chief

Clin Exp Rheumatol  
Via Santa Maria, 31 » 56126 Pisa (PI) - Italy  
Phone +39 050 40124 - Fax +39 050 502299  
Internet <http://www.clinexprheumatol.org>





## **5. DISCUSIÓN FINAL**



A pesar del fuerte impulso que ha recibido en los últimos años el estudio del riesgo cardiovascular (CV) en las enfermedades inflamatorias crónicas, todavía persisten en la actualidad extensas áreas de incertidumbre sobre su comportamiento en los pacientes con espondiloartritis (EsP), y más especialmente en la espondiloartritis predominantemente axial (EsP-ax). En esta entidad los estudios realizados son más escasos, tienen tamaños muestrales más reducidos y ofrecen resultados más heterogéneos que los existentes en otras enfermedades inflamatorias mejor conocidas, como son la artritis reumatoide (AR) o el lupus eritematoso sistémico (LES).

Con el presente trabajo creemos haber contribuido a disipar algunas de las dudas existentes, avanzando tanto en la caracterización de la enfermedad aterosclerótica en la EsP-ax como en el manejo del riesgo CV en estos pacientes.

### **Aterogénesis acelerada en la espondiloartritis axial.**

Es un hecho reconocido que en distintas enfermedades inflamatorias como la AR o el LES existe un incremento de la morbimortalidad CV, y que éste se explica en parte por una aterogénesis acelerada asociada principalmente a la inflamación crónica (58).

Sin embargo este proceso no está claramente demostrado en la EsP-axial, en la que la intensidad de la respuesta inflamatoria es manifiestamente inferior al de otras enfermedades inflamatorias crónicas (43). Considerando los dos subtipos de pacientes que integran esta entidad, no disponemos hasta la fecha de datos sobre el comportamiento CV de la Espondiloartritis axial no radiológica, dada a su reciente descripción por el grupo ASAS en 2010. En cuanto a la EA, la existencia de una aterogénesis acelerada en estos pacientes no está todavía claramente demostrada. A pesar de que en la EA existe un evidente aumento de

la morbimortalidad CV (44,45), los estudios diseñados para evidenciar la existencia de una enfermedad aterosclerótica severa mediante pruebas de imagen han ofrecido resultados muy heterogéneos. Independientemente de la manifestación aterosclerótica estudiada, ya sea la presencia de disfunción endotelial (49), el grosor íntima-media carotídeo (CC-GIM) (49) o la presencia de la placas en el árbol carotídeo (50-52), los datos al respecto son contradictorios y no permiten obtener conclusiones definitivas.

En nuestro trabajo evaluamos el CC-GIM y la presencia de placas carotídeas en una serie de 149 pacientes con EsP-ax, integrada por 115 EA y 34 EsP-ax no radiológica, y la comparamos con 181 controles sanos. El reducido número de EsP-ax no radiológica de este primer estudio nos llevó a ampliar la serie de manera que, en un segundo estudio, comparamos 51 de estos pacientes con 51 controles pareados por edad, sexo y factores de riesgo CV clásicos. Caben destacar dos aspectos relevantes de estos dos primeros estudios:

- Los 115 pacientes con EA estudiada constituyen hasta la fecha la serie más amplia en la que se ha evaluado la presencia de aterosclerosis subclínica
- La serie de pacientes con EsP-ax no radiológica es la primera en la que se evalúa la existencia de placas carotídeas y/o se mide el CC-GIM.

Los resultados obtenidos en estos estudios apuntan que los pacientes con EsP-ax desarrollan, al igual que ocurre en otras enfermedades inflamatorias crónicas, una enfermedad aterosclerótica acelerada. Así lo sugiere el hecho de que la prevalencia de placas carotídeas en los pacientes con EsP-ax fuera del 41,6%, en comparación con el 26,4% de los controles sanos, siendo la diferencia entre ellos estadísticamente significativa.

Sin embargo, al subanalizar cada uno de los dos grupos de pacientes observamos que esta diferencia se produce fundamentalmente a expensas de la EA. El aumento de frecuencia de placas carotídeas con respecto a los controles se mantenía únicamente en los 115 pacientes con EA, de los que el 45,2% presentaba placas carotídeas. Sin embargo únicamente el 29,4% de los 34 pacientes con EsP-ax no radiológica incluidos en el primer estudio presentaban aterosclerosis carotídea, lo que constituía un mínimo aumento no significativo con respecto a los controles. El posterior análisis de los 51 pacientes con EsP-ax no radiológica confirmó estos hallazgos al encontrar placas carotídeas únicamente en el 25,5% de los casos, en comparación con el 21,6% de los pacientes pareados por edad, sexo y factores de riesgo CV tradicionales. La discreta diferencia encontrada carecía de significación estadística.

Respecto a la otra manifestación aterosclerótica evaluada, el CC-GIM, no observamos en nuestro primer estudio diferencias significativas entre pacientes y controles, ni en grupo total de EsP-ax ( $0,621 \pm 0,123$  Vs  $0,607 \pm 0,117$ ,  $p=0,3$ ), ni en ninguno de sus dos subtipos de pacientes:  $0,627 \pm 0,125$  ( $p=0,18$ ) en la EA y  $0,602 \pm 0,117$  ( $p=0,8$ ) en la EsP-ax no radiológica. En el estudio posterior realizado únicamente en pacientes con EsP-ax no radiológica se objetivaron valores de CC-GIM prácticamente idénticos entre pacientes y controles ( $0,57 \pm 0,11$  Vs  $0,57 \pm 0,09$ ,  $p=0,9$ ).

A continuación, procedemos a analizar la trascendencia de estos hallazgos y en qué medida aportan a los ya existentes información relevante que nos permita profundizar en el conocimiento de la enfermedad aterosclerótica en la EsP-ax en general y de la EA y la EsP-ax no radiológica en particular.

- *Espondilitis Anquilosante*. Hasta la fecha únicamente disponíamos de tres estudios diseñados específicamente para comparar la presencia de placas carotídeas en pacientes con EA y en controles sanos (50-52). Sin embargo la disparidad de los resultados obtenidos no había permitido aclarar si su prevalencia se encontraba o no incrementada en esta enfermedad. El único que obtuvo resultados similares a los nuestros fue el publicado por Gonzalez-Juanatey et al (50), quienes objetivaron la presencia de placas en el 29,7% de los 64 pacientes con EA estudiados y en el 9,4% del mismo número de controles sanos. Aspectos a tener en cuenta en este estudio son el escaso número de pacientes que habían recibido fármacos antiTNF-  $\alpha$  (32,8%), el BASDAI medio, que se situó en 3,04, y el hecho de que el estudio ultrasonográfico se limitase a la carótida común derecha. Los trabajos posteriores de Valente et al (51) y de Arida et (52) al no confirmaron estos hallazgos. En el primero de ellos únicamente fueron incluidos 42 pacientes y 42 controles, de los que tenían placas el 19% y el 17% respectivamente, diferencia no significativa (51). En este trabajo el estudio se hizo también únicamente en la carótida común, pero de forma bilateral. No se midió en estos pacientes el BASDAI, pero llama la atención que el 66% estuviese con inhibidores del TNF-  $\alpha$ . En el más reciente de los 3 estudios y hasta el presente trabajo el de mayor tamaño muestral, el grupo de Arida obtuvo unos resultados paradójicos al observar una mayor prevalencia de placas carotídeas entre los 67 controles (29,8%) que en los 67 pacientes con EA (19,4%), si bien la diferencia entre ellos no fue significativa (52). La proporción de pacientes con tratamiento biológico fue similar a la del estudio de Valente et al (65,5%), y los pacientes tenían una baja actividad de la enfermedad (BASDAI:1,8). El rastreo carotideo en este caso incluyó la carótida común, la carótida interna y el bulbo de ambos lados. Como se puede

comprobar, nuestro estudio fue con diferencia el que incluyó un mayor número de pacientes, contabilizando finalmente 149 EsP-ax, 115 de ellos EA. Realizamos el estudio carotideo siguiendo las indicaciones del consenso de Mannheim (18) rastreando, al igual que hicieron Arida et al, ambas carótidas comunes, bulbos y carótidas internas. Cabe destacar que los datos de actividad de la enfermedad (BASDAI: 3,9) y de pacientes con tratamiento inhibidor del TNF-  $\alpha$  (41%) de nuestra serie se asemejaban a los del grupo de Gonzalez-Juanatey (50), al tiempo que se diferenciaban de los de Arida (52) y Valente (51). Ambos factores, tanto la actividad de la enfermedad como el tratamiento biológico, podrían contribuir a explicar las discrepancias observadas en los 4 estudios. El uso de fármacos TNF-  $\alpha$  ha demostrado tener efectos beneficiosos sobre la progresión de la enfermedad aterosclerótica, tanto en la EA (86,87) como en otras enfermedades inflamatorias como la AR (34,35). La actividad de la enfermedad también ha sido relacionada con otras manifestaciones ateroscleróticas en la EA como son la rigidez arterial (64) o el CC-GIM (68,69), si bien este hallazgo no es constante y otros estudios no lo han podido confirmar (62,63,66,67). En el propio trabajo de Arida et al se presentan los datos de un metaanálisis realizado por los autores en el que se identificó la alta actividad de la enfermedad (BASDAI>4) y el escaso uso de inhibidores del TNF como factores asociados a un incremento del CC-GIM en la EA (52).

Otros factores que pueden influir en la variabilidad de los resultados son el tamaño muestral, que es reducido en los tres trabajos mencionados, y el protocolo del estudio ultrasonográfico, que no fue el mismo en todos los casos. Sin embargo este último factor, junto a otros como el sexo, la edad media de los pacientes o la prevalencia de factores de riesgo CV, puede influir en las

diferencias observadas en la prevalencia de placas en las diferentes series, pero no en las existentes con respecto a sus propios controles sanos.

Respecto al CC-GIM, los estudios que lo comparan en EA y controles son mas numerosos, pero también cuentan con tamaños muestrales reducidos (el mayor de ellos incluyó únicamente 67 pacientes) y ofrecen resultados igualmente dispares. Dos trabajos recientes recogen los principales estudios al respecto. Uno de ellos es el metaanálisis previamente mencionado de Arida et al, para el que contaron con 12 estudios, sumando en total 521 pacientes y 445 controles. La conclusión del mismo fue que el CC-GIM se encontraba aumentado en la EA en comparación con los controles. Cabe destacar que los autores no incluyeron en el análisis los resultados de su propia serie de pacientes, en la que no encontraron diferencias significativas en cuanto al CC-GIM entre pacientes y controles (52). Una comunicación del último congreso del American College of Rheumatology que incluyó 18 estudios que comparaban el CC-GIM en pacientes con EA y en controles sanos, encontró que solamente 9 de ellos objetivaron un incremento del mismo, mientras que los 9 restantes no apreciaron diferencias (49). En nuestro estudio, tanto el análisis de la serie completa de Esp-ax como de los pacientes con EA, mostró un mínimo aumento del CC-GIM con respecto a los controles que careció de significación estadística. Considerando los datos previos junto con los obtenidos en nuestro estudio parecen ser necesarios estudios adicionales para poder obtener conclusiones definitivas sobre el comportamiento del CC-GIM en la EA.

Las discrepancias encontradas entre los dos marcadores de aterosclerosis evaluados en nuestra serie, las placas carotídeas y el CC-GIM, puede explicarse en base a que ambos probablemente representen diferentes aspectos de la

enfermedad aterosclerótica. Las placas carotídeas son consideradas un mejor predictor de eventos CV, con una asociación más estrecha con los factores de riesgo CV clásicos (104,105,107) y con la afectación aterosclerótica de otros lechos vasculares (106). El papel de CC-GIM como marcador aterosclerótico ha sido sin embargo cuestionado al ser considerado más dependiente de la edad y la tensión arterial y representar la hipertrofia adaptativa del músculo liso de la media en respuesta a estos factores (104,105,107).

En conclusión, dada la escasez y variabilidad de los datos publicados hasta la fecha sobre la enfermedad aterosclerótica en la EA y especialmente sobre su principal marcador subrogado, la placa carotídea, consideramos que los resultados obtenidos en nuestro estudio proporcionan información relevante que contribuye a confirmar la existencia de una aterogénesis acelerada en esta enfermedad.

- *Espondiloartritis axial no radiológica*. Otro aspecto destacable de nuestro estudio son los hallazgos referentes al comportamiento CV de la EsP-ax no radiológica. En este trabajo presentamos los que, a nuestro entender, constituyen los primeros datos publicados hasta la fecha sobre el riesgo CV en esta entidad. La similar prevalencia de placas carotídeas entre los 51 pacientes y 51 controles sanos observada en nuestro segundo estudio (25,5% vs. 21,6%;  $p=0,61$ , Rueda-Gotor 2016), sugieren que la EsP-ax no radiológica presenta un curso más benigno de la enfermedad que la EA también desde el punto de vista CV. Este hallazgo, en caso de ser confirmado en estudios más amplios, es de una notable relevancia ya que redundaría en un pronóstico más benigno para estos pacientes, habida cuenta de que la principal causa de mortalidad en la EA es la de origen CV (48). Una excepción podría ser la constituida por los pacientes con

EsP-ax no radiológica y manifestaciones extrarticulares, las cuales se asocian per se a un aumento del riesgo CV en pacientes no reumáticos (15,69,79-81) y fueron en nuestra serie el único factor asociado a la presencia de placas carotídeas. Es además importante destacar que, si bien constituyen una minoría, un porcentaje de pacientes con EsP-ax no radiológica desarrollará daño estructural evolucionando a una EA (137,138). Se han identificado la elevación de la PCR (149) y sobre todo la presencia de sacroilitis en la resonancia magnética (150, 151, 152) como los principales factores predictores de dicha evolución, por lo que también estos pacientes merecerían en futuros estudios una atención especial en cuanto a su comportamiento CV.

En los pacientes con EsP-ax no radiológica se reconocen características propias que los distinguen de la EA, algunas de las cuales podrían explicar el diferente comportamiento CV observado entre ambas entidades. En primer lugar múltiples estudios, incluyendo el nuestro, encuentran un proceso inflamatorio de menor intensidad en los pacientes con EsP-ax no radiológica, con unos valores de biomarcadores inflamatorios significativamente inferiores (3-6). En este sentido es bien conocida la implicación de la respuesta inflamatoria en la enfermedad aterosclerótica (26,10). En algunos trabajos los pacientes con EsP-ax no radiológica también se han diferenciado de aquellos con EA por tener una menor actividad de la enfermedad medida por ASDAS (4,5). Recientemente se ha reportado la existencia de una asociación entre ASDAS y aterosclerosis subclínica en EA (52). En nuestra serie sin embargo la actividad de la enfermedad fue similar en EA y EsP-ax no radiológica, por lo que no parece que ésta pueda ser la causa de la diferente afectación aterosclerótica observada en ambos grupos de pacientes. La contribución de otros factores diferenciadores de EA y EsP-ax no radiológica, como son la menor duración de la enfermedad y una

menor presencia de sindesmofitos, es cuanto menos dudosa puesto que su asociación con la enfermedad aterosclerótica no está claramente establecida (3,8,9).

### **Factores implicados en la aterogénesis acelerada de la EsP-axial**

Una vez establecida la existencia de una aterogénesis acelerada en nuestra serie de pacientes con EsP-ax, un aspecto de gran interés es determinar qué factores podrían estar implicados en su desarrollo. De esta forma podríamos identificar a aquellos pacientes con un mayor riesgo de desarrollarla y así poder prevenirla más eficazmente.

En primer lugar analizaremos el papel desempeñado por los factores de riesgo CV clásicos. En nuestro estudio encontramos una mayor prevalencia de factores de riesgo CV tradicionales en los pacientes con EsP-ax en comparación con los controles sanos, que fue estadísticamente significativa para los casos de tabaquismo, obesidad y tensión arterial sistólica en el momento del estudio. El aumento de los factores de riesgo tradicionales en pacientes con EA (53-55) y en otras enfermedades inflamatorias crónicas (25) ha sido previamente reportado en extensos estudios epidemiológicos y parece estar relacionado, entre otros factores, con el propio proceso inflamatorio (58). Sin embargo, el aumento del riesgo CV que caracteriza a estos pacientes no puede ser explicado exclusivamente por los factores de riesgo CV clásicos (25). Este punto fue también confirmado en nuestra serie al persistir la significación estadística del aumento de placas en los pacientes incluso tras ajustar por edad, sexo y factores de riesgo CV clásicos.

El siguiente paso es, por tanto, identificar otros factores propios de la enfermedad que puedan estar implicados en la enfermedad aterosclerótica de

estos pacientes. Si bien en enfermedades inflamatorias como la AR o el LES está claramente establecida su asociación con el proceso inflamatorio (10) y con otros factores específicos de la enfermedad como el factor reumatoide, la duración de la enfermedad o determinados factores genéticos (31, 37, 38, 41), en la EA todavía no está claramente demostrada ninguna relación en este sentido. Con este cometido procedimos a analizar, inicialmente sin ajustes por factores de confusión y posteriormente en análisis multivariable, las posibles asociaciones de las placas carotídeas con diferentes factores propios de la enfermedad, tanto en la serie completa de EsP-ax incluida en el primer estudio (Rueda-Gotor 2015), como en la de EsP-ax no radiológica del segundo (Rueda-Gotor 2016). Cabe destacar que, si bien los resultados no han sido mostrados en este trabajo, el análisis del subgrupo de EA incluido en el primer estudio proporcionó los mismos resultados que los obtenidos en la serie completa de EsP-ax. Posteriormente, en el tercero y último de los trabajos aquí presentados analizamos en los pacientes con EA la asociación únicamente con los factores más relevantes.

De esta forma, en nuestra serie identificamos únicamente dos factores propios de la enfermedad asociados a la presencia de placas carotídeas: la presencia de manifestaciones extra-articulares y el proceso inflamatorio.

Tanto la psoriasis en el grupo de EsP-ax (Rueda-Gotor et al 2015), como las diferentes manifestaciones extra-articulares (psoriasis, enfermedad inflamatoria intestinal y uveítis) en el grupo de EsP-ax no radiológica (Rueda-Gotor et al 2016) se mostraron asociados al desarrollo de placas carotídeas. Este es un hallazgo lógico considerando que la psoriasis (15,79) y la enfermedad inflamatoria intestinal (80) se han asociado con el desarrollo de eventos CV en

pacientes no reumáticos, mientras que la uveítis se ha relacionado con la aterosclerosis subclínica en pacientes con EA (69,81).

Pudimos también confirmar la relación del proceso inflamatorio con la enfermedad aterosclerótica en el subgrupo de pacientes con EA al comprobar la asociación entre placas carotídeas y los valores de PCR superiores a 3 mg/L en el momento del diagnóstico cuando analizamos la serie completa, si bien en el subgrupo de pacientes con riesgo CV la asociación no resultó significativa (Rueda-Gotor et al 2016). Este se trata de un hallazgo de interés, pues a pesar de la supuesta relación entre ambos procesos, su demostración en la EA es mucho más complicada que en otras enfermedades inflamatorias. De hecho en nuestras series de EsP-ax (Rueda-Gotor et al 2015) y de EsP-ax no radiológica (Rueda-Gotor et al 2016) no se pudo demostrar ninguna asociación entre la aterosclerosis subclínica y los niveles de VSG o PCR en el momento del estudio o en el del diagnóstico. Tampoco se ha podido evidenciar en la mayoría de los estudios que han reportado un aumento de aterosclerosis subclínica en la EA (62,63,66,67), si bien sí ha sido posible en algunos casos (50,68,69). Una de las principales razones que explican estos hallazgos radica en que los biomarcadores inflamatorios utilizados generalmente para demostrar esta asociación, la VSG y la PCR, son manifiestamente inferiores en la EA (43). Sus valores se sitúan en el rango de la normalidad en más del 50% de los pacientes (60), porcentaje incluso superior en el caso de las EsP-ax no radiológica. A este hecho hay que añadir la marcada reducción que los fármacos anti-TNF, utilizados con frecuencia en estos pacientes, provocan en sus niveles.

Otro punto de interés radica en el papel representado por los factores de severidad de la enfermedad como posibles factores pro-aterogénicos. Varios

grupos hasta ahora habían descrito la asociación del CC-GIM tanto a la duración de la enfermedad (62,77,78), como al BASMI, al BASFI (62,68,77) o al daño radiológico (68). Gonzalez-Juanatey et al también relacionaron la duración de la enfermedad con la presencia de placas (50). Sin embargo, en ningún caso se tuvo en cuenta la presencia de factores de confusión en el análisis realizado. En nuestro estudio también encontramos, al realizar el análisis "crudo", una asociación estadísticamente significativa entre las placas carotídeas y la duración de la enfermedad, la presencia de sindesmofitos, el BASMI, el BASFI y la afectación de cadera. Sin embargo el ajuste posterior por edad y sexo anuló todas estas asociaciones. La aparente asociación con estos factores parece por tanto estar interferida fundamentalmente por la edad, relacionada al mismo tiempo con el desarrollo de la enfermedad aterosclerótica y con los citados factores de severidad. A pesar de haberse descrito un efecto beneficioso de los fármacos anti-TNF sobre la enfermedad aterosclerótica en nuestra serie no encontramos ninguna vinculación en este sentido.

### **Riesgo cardiovascular en la espondilitis anquilosante.**

Como hemos podido comprobar, los dos primeros estudios que conforman esta tesis informan del desarrollo de una enfermedad aterosclerótica precoz en la EA, que sin embargo no parece producirse en la Esp-ax no radiológica. A tenor de estos resultados se puede concluir que son los pacientes con EA los que están principalmente sometidos a un aumento del riesgo CV. Es por esta razón que el tercer y último estudio tiene por objeto mejorar el manejo del riesgo CV únicamente en estos pacientes. Dado que la mortalidad de origen CV se halla aumentada en un 36% en los pacientes con EA y que constituye principal causa

mortalidad en esta enfermedad (48), la prevención de eventos CV es un asunto de suma importancia.

El primer paso en una prevención eficaz del desarrollo de enfermedades CV consiste en una adecuada evaluación del riesgo CV. Con este fin en la población general se dispone de escalas que, en función de la presencia de factores de riesgo CV clásicos, otorgan a cada individuo un porcentaje de riesgo de desarrollar futuros eventos CV. En Europa el índice recomendado es el SCORE (89), que puede calcularse considerando el colesterol total (SCORE-CT) o el índice aterogénico (SCORE-IA), mientras que Estados Unidos el más utilizado han sido tradicionalmente el Framingham Risk SCORE (FRS) (90), y en menor medida el Reynolds Risk Score (RRS) (91). El valor porcentual de riesgo obtenido al aplicar estas escalas determinará la necesidad de instaurar tratamientos hipolipemiantes y antihipertensivos, que son los que eventualmente disminuirán la incidencia de eventos CV. Por tanto, la clave para lograr una prevención primaria eficaz de eventos CV radica en un cálculo correcto del riesgo CV.

La dificultad que encontramos en las enfermedades inflamatorias en general (25) y en la EA en particular es que, tal y como hemos comprobado en nuestra serie, los factores de riesgo clásicos no son responsables por si solos del aumento del riesgo CV (Rueda-Gotor 2015). En consecuencia, los algoritmos diseñados para la población general, que únicamente cuentan con los factores de riesgo tradicionales, tienden a infraestimar el riesgo CV (99-101). Es por tanto necesario contar con herramientas adicionales que permitan compensar esta limitación. Para nuestro trabajo utilizamos con este fin la determinación de aterosclerosis subclínica mediante US carotídea (Rueda-Gotor 2016). Tal y como

señalan las guías europeas 2012 la detección en un individuo de placas carotídeas o de un CC-GIM > 0,9 mm mediante esta técnica, equivale a presentar muy alto riesgo CV y puede ser de utilidad para la estratificación del riesgo CV especialmente en los casos de riesgo CV moderado (89).

En nuestro estudio, que incluyó 127 pacientes con EA sin antecedentes de eventos CV, diabetes mellitus, enfermedad renal crónica, psoriasis ni enfermedad inflamatoria intestinal, procedimos al cálculo de cuatro algoritmos de estimación de riesgo CV diferentes (SCORE-IA, SCORE-CT, FRS y RRS) en los pacientes mayores de 35 años e identificamos a aquellos con aterosclerosis subclínica.

De esta forma observamos que más del 60% de los pacientes con riesgo moderado y en torno al 20% de los pacientes con riesgo bajo según SCORE tenían placas carotídeas. Los resultados fueron similares al aplicar el FRS, aunque con una mayor presencia de placas carotídeas en el grupo de riesgo bajo. El RRS demostró ser el algoritmo menos apropiado en la EA, al no poder ser aplicado a individuos menores de 45 años y excluir así de la estimación del riesgo a un gran número de pacientes. Los resultados obtenidos nos permiten confirmar la infraestimación del riesgo CV que conlleva el uso de los algoritmos tradicionales en la EA. En este sentido conviene destacar que la presencia de placas esta asociada de forma independiente con el riesgo de futuros eventos CV (19,103) y ha demostrado proporcionar un valor adicional a la puntuación de los algoritmos tradicionales a la hora de predecirlos, especialmente en el grupo de riesgo CV moderado (19,104,105). Es por esta razón que su presencia es contemplada en las guías europeas 2012 como un marcador de muy alto riesgo CV.

Solo hubo sin embargo 3 pacientes con CC-GIM  $>0,9\text{mm}$  y todos ellos situados en el grupo de riesgo CV alto, por lo que el CC-GIM no nos aportó información adicional a la obtenida con los algoritmos utilizados. Este hallazgo está en consonancia con diferentes estudios que consideran las placas carotídeas como un indicador más fiable de aterosclerosis severa (104-107) y apoyaría el uso de las placas como predictor principal alto riesgo CV.

Si bien estos hallazgos ya habían sido descritos en otras enfermedades inflamatorias esta es, según nuestro conocimiento, la primera vez que se reporta en la EA. En pacientes con AR, Corrales et al encontraron una proporción de placas carotídeas similar a la nuestra (63%) en los casos de riesgo CV moderado según SCOREm (111). El mismo grupo, en un estudio posterior realizado en 144 mujeres con AR y riesgo CV bajo, detectó placas carotídeas en el 24,3% de los casos, resultado también comparable al nuestro (153). Otro trabajo que incluyó pacientes con psoriasis y artritis psoriásica reportó la presencia de placas carotídeas en el 56,1% de los pacientes con riesgo CV bajo-intermedio (139). Si bien en la población general también existen individuos pertenecientes a los grupos de riesgo CV inferior que tienen placas carotídeas, su proporción es manifiestamente inferior a la observada en las enfermedades inflamatorias. Así se desprende de los resultados obtenidos en el estudio ARIC, en el que incluyeron 13145 individuos estadounidenses de 45-64 años y se observaron placas carotídeas en el 46,5% del grupo de riesgo intermedio según FRS (19). En nuestro país, en un estudio realizado con 2354 individuos sanos (sin eventos CV previos o diabetes mellitus) y riesgo CV bajo-moderado según SCORE, el 25,1% de los casos presentaban placas carotídeas (154). Los resultados de nuestro estudio se muestran en consonancia con la infraestimación de riesgo que previamente habían atribuido Wright et al. al FRS cuando era utilizado en

pacientes con EA. Los autores encontraron, tras estudiar una serie de 86 pacientes, una incidencia acumulada de eventos CV 3 veces mayor de lo que correspondería por el riesgo calculado por este algoritmo (101).

Una vez evidenciada la infraestimación del riesgo CV en nuestra serie, procedimos a diseñar un modelo diagnóstico que permitiese identificar el mayor número posible de pacientes con muy alto riesgo CV, ya que la mayoría de ellos eran incluidos por el SCORE en grupos de riesgo bajo o moderado.

En primer lugar, creemos recomendable aplicar el SCORE-CT a todos los pacientes con EA mayores de 35 años, exceptuando aquellos que por presentar otras comorbilidades, ya se consideren de alto o muy alto riesgo CV independientemente del SCORE (eventos CV previos, diabetes mellitus, enfermedad renal crónica, etc). De acuerdo con las indicaciones de las guías europeas se considerarán individuos con alto o muy alto riesgo CV todos aquellos con SCORE-CT  $\geq 5\%$ .

Sin embargo, de esta forma solo se identificaron el 11,6% de los pacientes con riesgo alto/muy alto de nuestra serie. Por tanto creemos aconsejable la realización de una US carotídea en todos los pacientes con riesgo CV moderado. Este procedimiento, propuesto por las guías europeas para la población general, creemos que es más recomendable si cabe en los pacientes con EA puesto que hasta en el 61,4% de los casos presentaron hallazgos carotídeos de muy alto riesgo.

Por último, en el caso de la EA merece una atención especial el grupo de bajo riesgo CV. A diferencia de lo que ocurre en la población general (94) y en la AR (111), éste fue el subgrupo más numeroso en nuestra serie debido a la juventud de los pacientes, que típicamente debutan a edades tempranas. En las

enfermedades inflamatorias los pacientes de bajo riesgo padecen igualmente una infraestimación del riesgo CV. En un estudio reciente se observó que hasta el 32% de los eventos CV ocurrían en este subgrupo de riesgo en pacientes con AR precoz (100). En nuestra serie uno de cada 5 pacientes con bajo riesgo CV tenía hallazgos ultrasonográficos de severidad. Con la finalidad de detectarlos identificamos los factores que caracterizaban a los pacientes con placas en este grupo de riesgo: valor de PCR en el diagnóstico  $>3\text{mg/L}$  junto con, o bien sindesmofitos en el momento del estudio, o bien manifestaciones extraarticulares (uveítis). Al extender el uso de la US carotídea también a estos pacientes, logramos detectar al 93% de los pacientes con placas carotídeas de nuestra serie. Cabe destacar que, como ya se ha comentado previamente, estos factores han sido asociados con la presencia de placas a lo largo de los diversos estudios aquí presentados y también en otras series en los casos de la PCR (50) y la uveítis (81). La PCR superior a  $3\text{ mg/L}$  es también un marcador predictor de eventos CV en la población general (142).

Por último, tenemos que resaltar algunas limitaciones de nuestro estudio. En primer lugar destacar el reducido número de pacientes incluidos, lo cual es debido en parte a la limitación de acceso a la técnica y a las limitaciones de su indicación.

Destacar además que se trata de un estudio es transversal y utiliza marcadores indirectos de morbimortalidad CV en vez de eventos CV reales. Es preciso sin embargo, aclarar que está planificado el seguimiento de estos pacientes para obtener datos sobre morbimortalidad real y determinar así el verdadero valor predictivo de estas técnicas y de los modelos de re-estratificación del riesgo cardiovascular en pacientes con EA.



## **6. CONCLUSIONES**



1. Los pacientes con espondiloartritis axial tienen una mayor frecuencia de placas carotídeas que la población general, lo que demuestra la existencia de una aterogénesis acelerada en esta enfermedad.
2. Considerando los 2 subtipos de pacientes que integran esta entidad, la enfermedad aterosclerótica precoz afecta fundamentalmente a los pacientes con espondilitis anquilosante. Así se concluye tras observar un aumento de placas carotídeas en la mayor serie de pacientes con espondilitis anquilosante estudiada hasta la fecha, pero no encontrar diferencias significativas entre pacientes con espondiloartritis axial no radiológica y controles sanos.
3. La menor intensidad del proceso inflamatorio puede contribuir a explicar diferencias entre la espondiloartritis axial no radiológica y la espondilitis anquilosante.
4. Coincidiendo con lo observado en estudios epidemiológicos más amplios, los pacientes con espondiloartritis axial de nuestra serie tenían una mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular que los controles sanos, si bien esta diferencia no justificaba por sí sola la mayor frecuencia de placas carotídeas observada.
5. Existen factores propios de la enfermedad potencialmente implicados en el desarrollo de la enfermedad aterosclerótica. El único que pudimos identificar en la serie de pacientes con espondiloartritis axial fue la presencia de psoriasis. En el subgrupo de espondilitis anquilosante también demostramos el potencial papel proaterogénico del proceso inflamatorio crónico, al relacionar la existencia de PCR > 3mg/dl al diagnóstico con la presencia de placas. Otras posibles asociaciones con

parámetros de severidad de la enfermedad están interferidas por factores de confusión, fundamentalmente la edad.

6. Las escalas de riesgo cardiovascular diseñados para la población general infraestiman el riesgo cardiovascular en los pacientes con espondilitis anquilosante.
7. Es recomendable la realización de ultrasonografía carotídea a los pacientes con espondilitis anquilosante y riesgo cardiovascular moderado según SCORE para compensar dicha infraestimación.
8. El uso de ultrasonografía carotídea en los pacientes con espondilitis anquilosante clasificados en el grupo de riesgo cardiovascular bajo que además tengan PCR > 3mg/L al diagnóstico junto con sindesmofitos o manifestaciones extraarticulares permite identificar la mayor parte de los casos con placas carotídeas incluidos en este nivel de riesgo.

## **7. BIBLIOGRAFÍA**



1. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis.* 2011 Jan;70(1):25-31.
2. Rudwaleit M, Landewé R, van der Heijde D, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. *Ann Rheum Dis.* 2009 Jun;68(6):770-6.
3. Landewé R, Braun J, Deodhar A, et al Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomised placebo-controlled Phase 3 study. *Ann Rheum Dis.* 2014 Jan;73(1):39-47
4. Kiltz U, Baraliakos X, Karakostas P, et al. Do patients with non-radiographic axial spondylarthritis differ from patients with ankylosing spondylitis? *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012 Sep;64(9):1415-22.
5. Ciurea A, Scherer A, Exer P et al. Tumor necrosis factor-alpha inhibition in radiographic and non-radiographic axial spondyloarthritis: results from a large observational cohort. *Arthritis Rheum.* 2013 Aug 27.
6. Boonen A, Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Bukowski JF, Valluri S, Vlahos B, Kotak S. The burden of non-radiographic axial spondyloarthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2015 Apr;44(5):556-62.
7. Poddubnyy D, Haibel H, Braun J, Rudwaleit M, Sieper J. Brief Report: Clinical Course Over Two Years in Patients With Early Nonradiographic Axial Spondyloarthritis and Patients With Ankylosing Spondylitis Not Treated With Tumor Necrosis Factor Blockers: Results From the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Arthritis Rheumatol.* 2015 Sep;67(9):2369-75
8. Malaviya AN, Kalyani A, Rawat R, Gogia SB. Comparison of patients with ankylosing spondylitis (AS) and non-radiographic axial spondyloarthritis (nr-axSpA) from a single rheumatology clinic in New Delhi. *Int J Rheum Dis.* 2015 Sep;18(7):736-41.

9. Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X et al. The early disease stage in axial spondylarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Arthritis Rheum.* 2009 Mar;60(3):717-27
10. Goodson NJ, Symmons DP, Scott DG, Bunn D, Lunt M, Silman AJ. Baseline levels of C-reactive protein and prediction of death from cardiovascular disease in patients with inflammatory polyarthritis: a ten-year followup study of a primary care-based inception cohort. *Arthritis Rheum.* 2005;52:2293-99
11. Avina-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M, Etminan M, Esdaile JM, Lacaille D. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Rheum.* 2008 Dec 15;59(12):1690-7
12. Avina-Zubieta JA, Thomas J, Sadatsafavi M, Lehman AJ, Lacaille D. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis.* 2012 Sep;71(9):1524-9.
13. Urowitz MB, Bookman AA, Koehler BE, Gordon DA, Smythe HA, Ogryzlo MA. The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus. *Am J Med.* 1976 Feb;60(2):221-5.
14. Schoenfeld SR, Kasturi S, Costenbader KH. The epidemiology of atherosclerotic cardiovascular disease among patients with SLE: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2013 Aug;43(1):77-95.
15. Miller IM, Ellervik C, Yazdanyar S, Jemec GB. Meta-analysis of psoriasis, cardiovascular disease, and associated risk factors. *J Am Acad Dermatol.* 2013 Dec;69(6):1014-24.
16. Haapamäki J, Roine RP, Turunen U, Färkkilä MA, Arkkila PE. Increased risk for coronary heart disease, asthma, and connective tissue diseases in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2011 Feb;5(1):41-7.
17. Arrebola-Moreno AL, Laclaustra M, Kaski JC. Noninvasive assessment of endothelial function in clinical practice. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2012 Jan;65(1):80-90.

18. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovasc Dis.* 2012;34(4):290-6.
19. Nambi V, Chambless L, Folsom AR, et al. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1600-
20. Gonzalez-Juanatey C, Testa A, Garcia-Castelo A, et al. HLA-DRB1 status affects endothelial function in treated patients with rheumatoid arthritis. *Am J Med.* 2003 Jun 1;114(8):647-52
21. Vaudo G, Marchesi S, Gerli R. Endothelial dysfunction in young patients with rheumatoid arthritis and low disease activity. *Ann Rheum Dis.* 2004 Jan;63(1):31-5.
22. Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Testa A, Revuelta J, Garcia-Porrúa C, Gonzalez-Gay MA. Increased prevalence of severe subclinical atherosclerotic findings in long-term treated rheumatoid arthritis patients without clinically evident atherosclerotic disease. *Medicine (Baltimore).* 2003 Nov;82(6):407-13.
23. van Sijl AM, Peters MJ, Knol DK et al. Carotid intima media thickness in rheumatoid arthritis as compared to control subjects: a meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2011 Apr;40(5):389-97
24. Wu GC, Liu HR, Leng RX et al. Subclinical atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus: A systemic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev.* 2016 Jan;15(1):22-37.
25. 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 Dec;44(12):2737-45.
26. Zacho J, Tybjaerg-Hansen A, Jensen JS, Grande P, Sillesen H, Nordestgaard BG. Genetically elevated C-reactive protein and ischemic vascular disease. *N Engl J Med.* 2008 Oct 30;359(18):1897-908.
27. McInnes IB. Rheumatoid arthritis: from bench to bedside. *Rheum Dis Clin North Am.* 2001;27:373-387.

28. Gröndal G, Gunnarsson I, Rönnelid J, Rogberg S, Klareskog L, Lundberg I. Cytokine production, serum levels and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 2000 Sep-Oct;18(5):565-70.
29. Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Martin J. Rheumatoid arthritis: a disease associated with accelerated atherogenesis. *Semin Arthritis Rheum*. 2005 Aug;35(1):8-17.
30. Gonzalez-Juanatey C, Testa A, Garcia-Castelo A, et al. HLA-DRB1 status affects endothelial function in treated patients with rheumatoid arthritis. *Am J Med*. 2003 Jun 1;114(8):647-52.
31. Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Lopez-Diaz MJ, et al. HLA-DRB1 and persistent chronic inflammation contribute to cardiovascular events and cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2007 Feb 15;57(1):125-32.
32. Rodríguez-Rodríguez L, González-Juanatey C, Palomino-Morales R, et al. TNFA - 308 (rs1800629) polymorphism is associated with a higher risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. *Atherosclerosis*. 2011 May;216(1):125-30.
33. Chung CP, Solus JF, Oeser A, et al. Genetic variation and coronary atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2014 Aug;23(9):876-80.
34. Roubille C, Richer V, Starnino T, et al. The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2015 Mar;74(3):480-9.
35. Tam LS, Kitis GD, González-Gay MA. Can suppression of inflammation by anti-TNF prevent progression of subclinical atherosclerosis in inflammatory arthritis? *Rheumatology* 2014;53:1108-19.
36. Frostegård J. Systemic lupus erythematosus and cardiovascular disease. *Lupus*. 2008 May;17(5):364-7.
37. Schoenfeld SR, Kasturi S, Costenbader KH. The epidemiology of atherosclerotic cardiovascular disease among patients with SLE: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2013 Aug;43(1):77-95

38. Young A, Koduri G, Batley M, et al. Mortality in rheumatoid arthritis. Increased in the early course of disease, in ischaemic heart disease and in pulmonary fibrosis. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:350–7.
39. Farragher TM, Goodson NJ, Naseem H, et al. Association of the HLA-DRB1 gene with premature death, particularly from cardiovascular disease, in patients with rheumatoid arthritis and inflammatory polyarthritis. *Arthritis Rheum* 2008;58:359–69.
40. Turesson C, McClelland RL, Christianson TJH, et al. Severe extra-articular disease manifestations are associated with an increased risk of first ever cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:70–5.
41. Naz SM, Farragher TM, Bunn DK, et al. The influence of age at symptom onset and length of followup on mortality in patients with recent-onset inflammatory polyarthritis. *Arthritis Rheum* 2008;58:985–9.
42. Lautermann D, Braun J. Ankylosing spondylitis cardiac manifestations. *Clin Exp Rheumatol.* 2002 Nov-Dec;20(6 Suppl 28):S11-5.
43. Schulz M, Dotzlaw H, Neeck G. Ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis: serum levels of TNF- $\alpha$  and its soluble receptors during the course of therapy with etanercept and infliximab. *Biomed Res Int.* 2014;2014:675108.
44. Haroon NN, Paterson JM, Li P, Inman RD, Haroon N. Patients With Ankylosing Spondylitis Have Increased Cardiovascular and Cerebrovascular Mortality: A Population-Based Study. *Ann Intern Med.* 2015 Sep 15;163(6):409-16
45. Szabo SM, Levy AR, Rao SR, et al. Increased risk of cardiovascular and cerebrovascular diseases in individuals with ankylosing spondylitis: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2011; 63:3294-304.
46. Bengtsson K, Forsblad-d'Elia H, Lie E, Klingberg E, Dehlin M, Exarchou S, Lindström U, Askling J, Jacobsson LT. Are Ankylosing Spondylitis, Psoriatic Arthritis and Undifferentiated Spondylarthritis Associated with an Increased Risk of Cardiovascular Disease? [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2015; 67 (suppl 10).
47. Mathieu S, Pereira B, Soubrier M. Cardiovascular events in ankylosing spondylitis: an updated meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2015 Apr;44(5):551-5

48. Papagoras C, Voulgari PV, Drosos AA. Atherosclerosis and cardiovascular disease in the spondyloarthritides, particularly ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2013 Jul-Aug;31(4):612-20.
49. Prati C, Demougeot C, Guillot X, Wendling D. Subclinical Atherosclerosis in Ankylosing Spondylitis. Does It Really Exist and Which Are the Effects of Treatments? a Systematic Review [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2015; 67 (suppl 10).
50. Gonzalez-Juanatey C, Vazquez-Rodriguez TR, Miranda-Fillooy JA, et al. The high prevalence of subclinical atherosclerosis in patients with ankylosing spondylitis without clinically evident cardiovascular disease. *Medicine (Baltimore)*. 2009 Nov;88(6):358-65.
51. Valente RL, Valente JM, de Castro GR, Zimmermann AF, Fialho SC, Pereira IA. Subclinical atherosclerosis in ankylosing spondylitis: is there a role for inflammation? *Rev Bras Reumatol*. 2013 Sep-Oct;53(5):377-81.
52. Arida A, Protogerou AD, Konstantonis G et al. Subclinical Atherosclerosis Is Not Accelerated in Patients with Ankylosing Spondylitis with Low Disease Activity: New Data and Metaanalysis of Published Studies. *J Rheumatol*. 2015 Nov;42(11):2098-105.
53. Han C. Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis *J Rheumatol*. 2006 ;33:2167-72.
54. Bremander A, Petersson IF, Bergman S, Englund M. Population-based estimates of common comorbidities and cardiovascular disease in ankylosing spondylitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Apr;63(4):550-6.
55. Peters MJ, van der Horst-Bruinsma IE, Dijkmans BA, Nurmohamed MT. Cardiovascular risk profile of patients with spondylarthropathies, particularly ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2004 Dec;34(3):585-92
56. Mathieu S, Gossec L, Dougados M, Soubrier M: Cardiovascular profile in ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63: 557-63

57. Papagoras C, Markatseli TE, Saougou I, Alamanos Y, Zikou AK, Voulgari PV, et al. Cardiovascular risk profile in patients with spondyloarthritis. *Joint Bone Spine* 2014;81 (1):57-63.
58. Sattar N, McCarey DW, Capell H, McInnes IB. Explaining how "high-grade" systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. *Circulation*. 2003 Dec 16;108(24):2957-63.
59. Bal A, Unlu E, Bahar G, Aydog E, Eksioglu E, Yorgancioglu R. *Clin Rheumatol*. 2007 Feb;26(2):211-5. Comparison of serum IL-1 beta, sIL-2R, IL-6, and TNF-alpha levels with disease activity parameters in ankylosing spondylitis.
60. Dougados M, Gueguen A, Nakache JP, Velicitat P, Zeidler H, Veys E, Calin A. Clinical relevance of C-reactive protein in axial involvement of ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 1999 Apr;26(4):971-4.
61. Bakland G, Gran JT, Nossent JC. Increased mortality in ankylosing spondylitis is related to disease activity. *Ann Rheum Dis*. 2011 Nov;70(11):1921-5.
62. Bodnár N, Kerekes G, Seres I, et al. Assessment of subclinical vascular disease associated with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2011 Apr;38(4):723-9
63. Sari I, Okan T, Akar S, et al. Impaired endothelial function in patients with ankylosing spondylitis, *Rheumatology (Oxford)*. 2006 Mar;45(3):283
64. Berg IJ, Semb AG, van der Heijde D, Kvien TK, Olsen IC, Dagfinrud H, Provan SA. CRP and ASDAS are associated with future elevated arterial stiffness, a risk marker of cardiovascular disease, in patients with ankylosing spondylitis: results after 5-year follow-up. *Ann Rheum Dis*. 2015 Aug;74(8):1562-6.
65. Berg IJ, van der Heijde D, Dagfinrud H et al. Disease activity in ankylosing spondylitis and associations to markers of vascular pathology and traditional cardiovascular disease risk factors: a cross-sectional study. *J Rheumatol*. 2015 Apr;42(4):645-53
66. Peters MJ, et al. Signs of accelerated preclinical atherosclerosis in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2010; 37:161-6
67. Mathieu S, Joly H, Baron G, et al. Trend towards increased arterial stiffness or intima-media thickness in ankylosing spondylitis patients without clinically evident cardiovascular disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2008 Aug;47(8):1203-7

68. Hamdi W, Chelli Bouaziz M, Zouch I et al.: Assessment of preclinical atherosclerosis in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2012; 39: 322
69. Alonso Blanco-Morales E, Bejerano C, Fernandez-Lopez C. Prevalence of Subclinical Atherosclerosis in Patients with Spondyloarthritis without Clinically Evident Cardiovascular Disease Using Carotid Intima-Media Thickness [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2014; 260.
70. Papadakis JA, Sidiropoulos PI, Karvounaris SA, et al. High prevalence of metabolic syndrome and cardiovascular risk factors in men with ankylosing spondylitis on anti-TNF $\alpha$  treatment: correlation with disease activity. *Clin Exp Rheumatol.* 2009 Mar-Apr;27(2):292-8.
71. Van Halm VP, Van Denderen JC, Peters MJ et al. Increased disease activity is associated with a deteriorated lipid profile in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1473-7.
72. Divecha H, Sattar N, Rumley A, Cherry L, Lowe GD, Sturrock R. Cardiovascular risk parameters in men with ankylosing spondylitis in comparison with non-inflammatory control subjects: relevance of systemic inflammation. *Clin Sci (Lond).* 2005 Aug;109(2):171-6.
73. Yazici S, Yazici M, Erer B, et al. The platelet functions in patients with ankylosing spondylitis: anti-TNF- $\alpha$  therapy decreases the mean platelet volume and platelet mass. *Platelets.* 2010;21(2):126-31.
74. Gonzalez-Lopez L, Sanchez-Hernandez JD, Aguilar-Chavez EA et al. Hyperhomocysteinemia in ankylosing spondylitis: prevalence and association with clinical variables. *Rheumatol Int.* 2008 Oct;28(12):1223-8.
75. Başkan BM, Sivas F, Aktekin LA et al. Serum homocysteine level in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int.* 2009 Oct;29(12):1435-9.
76. Gori AM, Corsi AM, Fedi S et al. A proinflammatory state is associated with hyperhomocysteinemia in the elderly. *Am J Clin Nutr.* 2005 Aug;82(2):335-41.
77. Gupta N, Saigal R, Goyal L, Agrawal A, Bhargava R, Agrawal A et al. Carotid intima media thickness as a marker of atherosclerosis in ankylosing spondylitis. *Int J Rheumatol.* 2014;2014:839135.

78. Cece H, Yazgan P, Karakas E, et al. Carotid intima-media thickness and paraoxonase activity in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Invest Med*. 2011 Aug 1;34(4):E225.
79. Ogdie A, Yu Y, Haynes K et al. Risk of major cardiovascular events in patients with psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2015 Feb;74(2):326-32.
80. Haapamäki J, Roine RP, Turunen U, Färkkilä MA, Arkkila PE. Increased risk for coronary heart disease, asthma, and connective tissue diseases in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2011 Feb;5(1):41-7.
81. Berg IJ, Semb AG, van der Heijde D, Kvien TK, Hisdal J, Olsen IC, Dagfinrud H, Provan SA. Uveitis is associated with hypertension and atherosclerosis in patients with ankylosing humvspondylitis: a cross-sectional study. *Semin Arthritis Rheum*. 2014 Dec;44(3):309-13.
82. Soubrier M, Rosenbaum D, Tatar Z, Lahaye C, Dubost JJ, Mathieu S. Vascular effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Joint Bone Spine* 2013;80(4):358-62.
83. Trelle S1, Reichenbach S, Wandel S, et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ*. 2011 Jan 11;342:c7086.
84. Tsai WC, Ou TT, Yen JH, Wu CC, Tung YC. Long-term frequent use of non-steroidal anti-inflammatory drugs might protect patients with ankylosing spondylitis from cardiovascular diseases: a nationwide case-control study. *PLoS One*. 2015 May 13;10(5):e0126347.
85. Micha R, Imamura F, Wyler von Ballmoos M, Solomon DH, Hernán MA, Ridker PM, et al. Systematic review and meta-analysis of methotrexate use and risk of cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2011;108(9):1362-70.
86. Syngle A, Vohra K, Sharma A, Kaur L. Endothelial dysfunction in ankylosing spondylitis improves after tumor necrosis factor-alpha blockade. *Clin Rheumatol*. 2010 Jul;29(7):763-70.
87. van Sijl AM, van Eijk IC, Peters MJ et al. Tumour necrosis factor blocking agents and progression of subclinical atherosclerosis in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2015 Jan;74(1):119-23.

88. Van Eijk IC, 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 tumor necrosis factor blockade: a prospective cohort study in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2009;60(5):1324–30
89. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J*. 2012 Jul;33(13):1635-701.
90. D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008; 117:743-53.
91. Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook NR. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score. *JAMA* 2007; 297:611-9.
92. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 720-32.
93. Anderson TJ, Grégoire J, Hegele RA, et al. 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. *Can J Cardiol* 2013; 29:151-67.
94. Jacobson TA, Griffiths GG, Varas C, Gause D, Sung JC, Ballantyne CM. Impact of evidence-based "clinical judgment" on the number of American adults requiring lipid-lowering therapy based on updated NHANES III data: National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med*. 2000; 160:1361-9.
95. Rose G. The strategy of prevention: lessons from cardiovascular disease. *Br Med J*. 1981;282:1847-51.
96. Brindle P, Emberson J, Lampe F, et al. Predictive accuracy of the Framingham coronary risk score in British men: prospective cohort study. *BMJ*. 2003; 327:1267-73.

97. Akosah KO, Schaper A, Cogbill C, Schoenfeld P. Preventing myocardial infarction in the young adult in the first place: how do the National Cholesterol Education Panel III Guidelines perform? *J Am Coll Cardiol*. 2003; 41:1475-9.
98. Junyent M, Zambón D, Gilabert R, Núñez I, Cofán M, Ros E. Carotid Atherosclerosis and Vascular Age in the Assessment of Coronary Heart Disease Risk beyond the Framingham Risk Score. *Atherosclerosis*. 2008; 196:803-9.
99. Crowson CS, Matteson EL, Roger VL, Therneau TM, Gabriel SE. Usefulness of risk scores to estimate the risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. *Am J Cardiol* 2012; 110:420-4.
100. Arts EE, Popa C, Den Broeder AA, et al. Performance of four current risk algorithms in predicting cardiovascular events in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2015; 74:668-74.
101. Wright KA, Crowson CS, Michet CJ, Matteson EL. Time trends in incidence, clinical features, and cardiovascular disease in ankylosing spondylitis over three decades: a population-based study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2015; 67:836-41.
102. Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010 Feb;69(2):325-31.
103. Polak JF, Szklo M, Kronmal RA, Burke GL, Shea S, Zavodni AE, O'Leary DH. The value of carotid artery plaque and intima-media thickness for incident cardiovascular disease: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *J Am Heart Assoc*. 2013 Apr 8;2(2).
104. Inaba Y, Chen JA, Bergmann SR. Carotid plaque, compared with carotid intima-media thickness, more accurately predicts coronary artery disease events: a meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2012 Jan;220(1):128-33.
105. Sanne A E Peters, Hester M den Ruijter, Michiel L Bots, Karel G M Moons. Improvements in risk stratification for the occurrence of cardiovascular disease by imaging subclinical atherosclerosis: systematic review. *Heart*. 2012 Feb;98(3):177-84.

106. Finn AV, Kolodgie FD, Virmani R. Correlation between carotid intimal/medial thickness and atherosclerosis: a point of view from pathology. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010 Feb;30(2):177-81.
107. Johnsen SH, Mathiesen EB. Carotid plaque compared with intima-media thickness as a predictor of coronary and cerebrovascular disease. *Curr Cardiol Rep.* 2009 Jan;11(1):21-7.
108. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:93e111.9.
109. Anderson TJ, Grégoire J, Hegele RA et al. 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. *Can J Cardiol.* 2013 Feb;29(2):151-67.
110. Evans MR, Escalante A, Battafarano DF, Freeman GL, O'Leary DH, del Rincón I. Carotid atherosclerosis predicts incident acute coronary syndromes in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2011; 63:1211-20.
111. Corrales A, González-Juanatey C, Peiró ME, Blanco R, Llorca J, González-Gay MA. Carotid ultrasound is useful for the cardiovascular risk stratification of patients with rheumatoid arthritis: results of a population-based study. *Ann Rheum Dis* 2014; 73:722-7.
112. González-Juanatey C, Llorca J, Martin J, González-Gay MA. Carotid intima-media thickness predicts the development of CV events in patients with rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2009; 38:366-71.
113. González-Gay MA, González-Juanatey C, Lopez-Diaz MJ, et al. HLA-DRB1 and persistent chronic inflammation contribute to CV events and CV mortality in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007; 57:125-32.
114. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension; European Society of Cardiology. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of

- Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2007; 25:1105-87. (Eur Heart J. 2007; 28:1462-536) Erratum in: *J Hypertens.* 2007; 25:1749.
115. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J.* 2008; 29:2388-442.
116. González-Juanatey C, Llorca J, Testa A, Revuelta J, Garcia-Porrúa C, González-Gay MA. Increased prevalence of severe subclinical atherosclerotic findings in long-term treated rheumatoid arthritis patients without clinically evident atherosclerotic disease. *Medicine (Baltimore).* 2003; 82:407-13.
117. Criqui MH, Denenberg JO, Langer RD, Fronck A. The epidemiology of peripheral arterial disease: importance of identifying the population at risk. *Vasc Med.* 1997; 2:221-6.
118. Feringa HH, Bax JJ, van Waning VH, et al. The long-term prognostic value of the resting and postexercise ankle-brachial index. *Arch Intern Med.* 2006; 166:529-35.
119. International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care.* 2009; 32:1327-34.
120. National Institutes of Health; National Heart Lung, and Blood Institute; 2002 National Cholesterol Education Program. 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): Final Report. NIH Publication No. 02- 5215. September 2002.
121. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol* 1994; 21:2286-91.

122. Lukas C, Landewé R, Sieper J, et al.. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:18-24.
123. Calin A, Garrett S, Whitelock H, et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol* 1994; 21:2281-5
124. Calin A, Garrett S, Whitelock H, et al. Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS). The Bath AS Metrology Index. *J Rheumatol* 1994; 21:1694-8.
125. Heuft-Dorenbosch L, Spoorenberg A, van Tubergen A, et al.. Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62:127-32.
126. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986; 74:1399-406.
127. Hoeks AP, Willekes C, Boutouyrie P, et al. Automated detection of local artery wall thickness based on M-line signal processing. *Ultrasound Med Biol.* 1997; 23:1017-23.
128. Naredo E, Möller I, Corrales A, et al. Automated radiofrequency-based ultrasound measurement of common carotid intima-media thickness in rheumatoid arthritis patients treated with synthetic versus biologic disease-modifying antirheumatic drugs. *Rheumatology (Oxford)*. 2013; 52:376-81.
129. Naredo E, Möller I, Gutierrez M, et al. Multi-examiner reliability of automated radio frequency-based ultrasound measurements of common carotid intima-media thickness in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011; 50:1860-4.
130. Di Geso L, Zardi EM, Afeltra A, et al. Comparison between conventional and automated software-guided ultrasound assessment of bilateral common carotids intima-media thickness in patients with rheumatic diseases. *Clin Rheumatol.* 2012; 31:881-4
131. Schreuder FH, Graf M, Hameleers JM, et al. Measurement of common carotid artery intima-media thickness in clinical practice: comparison of B-mode and RF-based technique. *Ultraschall Med.* 2009; 30:459-65.

132. Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63(25 Pt B):2935-59.
133. Marrugat J, Subirana I, Comín E, et al. Validity of an adaptation of the Framingham cardiovascular risk function: the VERIFICA Study. *J Epidemiol Community Health* 2007; 61:40-7.
134. el-mongy S, Fathy H, Abdelaziz A, et al. Subclinical atherosclerosis in patients with chronic psoriasis: a potential association. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24:661-6.
135. Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Amigo-diaz E, Dierssen T, Martin J, Gonzalez-gay MA. High prevalence of subclinical atherosclerosis in psoriatic arthritis patients without clinically evident cardiovascular disease or classic atherosclerosis risk factors. *Arthritis Rheum* 2007; 57:1074-80.
136. Favarato MH, Mease P, Gonçalves CR, Gonçalves Saad C, Sampaio-Barros PD, Goldenstein-Schainberg C. Hypertension and diabetes significantly enhance the risk of cardiovascular disease in patients with psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2014; 32:182-7.
137. Erbil J, Espinoza LR: Nonradiographic axial spondyloarthritis background and confounding factors of this new terminology: an appraisal. *Clin Rheumatol* 2015; 34: 407-11.
138. Wang R, Gabriel SE, Ward MM. Progression of Patients with Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis to Ankylosing Spondylitis: A Population-Based Cohort Study. *Arthritis Rheumatol*. 2015 Dec 14. [Epub ahead of print]
139. Eder L, Chandran V, Gladman DD et al. The Framingham Risk Score underestimates the extent of subclinical atherosclerosis in patients with psoriatic disease. *Ann Rheum Dis* 2014; 73:1990-6.
140. D'Agostino RB Sr, Grundy S, Sullivan LM, Wilson P. Validation of the Framingham Coronary Heart Disease Prediction Scores: Results of a Multiple Ethnic Groups Investigation. *JAMA* 2001; 286:180-7.

141. Menotti A, Puddu PE, Lanti M. Comparison of the Framingham risk function-based coronary chart risk function from an Italian population study. *Eur Heart J* 2000;21:365-70. 21.
142. Menotti A, Lanti M, Puddu PE, Kromhout D. Coronary heart disease incidence in northern and southern European populations: a reanalysis of the seven countries study for a European coronary risk chart. *Heart* 2000;84:238-44
143. Laurier D, Nguyen PC, Cazelles B, Segond P. Estimation of CHD risk in a French working population using a modified Framingham model. The PCV-METRA Group. *J Clin Epidemiol* 1994; 47:1353-64.
144. Choi HK, Seeger JD. Lipid profiles among US elderly with untreated rheumatoid arthritis—the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Rheumatol* 2005;32:2311-6.
145. Gil-Guillén VF, Orozco-Beltrán D, Pita-Fernández S, et al. In the Identification of cardiovascular risk with the SCORE model, could we recommend its calculation interchangeably with total cholesterol or atherogenic index? Concordance between total cholesterol and atherogenic index in the SCORE table. *Rev Esp Cardiol*. 2011 May;64(5):421-3).
146. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: Application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107:499-511.
147. Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Piñeiro A, Garcia-Porrúa C, Testa A, Llorca J. High-grade C-reactive protein elevation correlates with accelerated atherogenesis in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005; 32:1219-23.
148. Kerekes G, Soltész P, Nurmohamed MT, et al. Validated methods for assessment of subclinical atherosclerosis in rheumatology. *Nat Rev Rheumatol* 2012; 8:224-34.
149. Poddubnyy D, Rudwaleit M, Haibel H, et al. Rates and predictors of radiographic sacroiliitis progression over 2 years in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011 Aug;70(8):1369-74.
150. Bennett AN, McGonagle D, O'Connor P et al. Severity of baseline magnetic resonance imaging-evident sacroiliitis and HLA-B27 status in early inflammatory

back pain predict radiographically evident ankylosing spondylitis at eight years. *Arthritis Rheum.* 2008 Nov;58(11):3413-8,

151. Dougados M, Demattei C, van den Berg R, et al. Rate and predisposing factors of sacroiliac radiographic progression after a 2 years follow-up period in recent onset spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016 Mar 18. [Epub ahead of print].

152. Wang R, Gabriel SE, Ward MM. Progression of Patients with Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis to Ankylosing Spondylitis: A Population-Based Cohort Study.. *Arthritis Rheumatol.* 2015 Dec 14. [Epub ahead of print].

153. Corrales A, Dessein PH, Tsang L, Pina T, Blanco R, Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Gonzalez-Gay MA. Carotid artery plaque in women with rheumatoid arthritis and low estimated cardiovascular disease risk: a cross-sectional study. *Arthritis Res Ther.* 2015 Mar 11;17:55.

154. Coll B, Betriu A, Feinstein SB, Valdivielso JM, Zamorano JL, Fernández E. The role of carotid ultrasound in assessing carotid atherosclerosis in individuals at low-to-intermediate cardiovascular risk. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2013 Dec;66(12):929-34.



## **ANEXO. OTROS ARTICULOS RELACIONADOS CON ESTA TESIS EN LOS QUE HA PARTICIPADO EL DOCTORANDO**

- Genre F, Miranda-Fillooy JA, López-Mejias R, Carnero-López B, Ochoa R, **Rueda J**, González-Juanatey C, Blanco R, Llorca J, González-Gay MA. Apelin serum levels in non-diabetic ankylosing spondylitis patients undergoing TNF- $\alpha$  antagonist therapy. Clin Exp Rheumatol. 2013 Jul-Aug;31(4):532-7.
- Genre F, Miranda-Fillooy JA, López-Mejias R, Carnero-López B, Ochoa R, **Rueda J**, González-Juanatey C, Blanco R, Llorca J, González-Gay MA. Antitumour necrosis factor- $\alpha$  therapy modulates angiopoietin-2 serum levels in non-diabetic ankylosing spondylitis patients. Ann Rheum Dis. 2013 Jul;72(7):1265-7.
- Genre F, López-Mejías R, Miranda-Fillooy JA, Carnero-López B, Gómez-Acebo I, Blanco R, Ochoa R, **Rueda J**, González-Juanatey C, Llorca J, González-Gay MA. Correlation between insulin resistance and serum ghrelin in non-diabetic ankylosing spondylitis patients undergoing anti-TNF- $\alpha$  therapy. Clin Exp Rheumatol. 2013 Nov-Dec;31(6):913-8.
- Genre F, López-Mejías R, **Rueda-Gotor J**, Miranda-Fillooy JA, Ubilla B, Villar-Bonet A, Carnero-López B, Gómez-Acebo I, Blanco R, Pina T, González-Juanatey C, Llorca J, González-Gay MA. IGF-1 and ADMA levels are inversely correlated in nondiabetic ankylosing spondylitis patients undergoing anti-TNF- $\alpha$  therapy. Biomed Res Int. 2014;2014:671061.
- Genre F, López-Mejías R, Miranda-Fillooy JA, Ubilla B, Carnero-López B, Palmou-Fontana N, Gómez-Acebo I, Blanco R, **Rueda-Gotor J**, Pina T, González-Juanatey C, Llorca J, González-Gay MÁ. Osteoprotegerin correlates with disease activity and endothelial activation in non-diabetic

ankylosing spondylitis patients undergoing TNF- $\alpha$  antagonist therapy. Clin Exp Rheumatol. 2014 Sep-Oct;32(5):640-6.

- Genre F, López-Mejías R, Miranda-Fillooy JA, Carnero-López B, Gómez-Acebo I, Blanco R, Ochoa R, **Rueda J**, González-Juanatey C, Llorca J, González-Gay MA. Asymmetric dimethylarginine serum levels in non-diabetic ankylosing spondylitis patients undergoing TNF- $\alpha$  antagonist therapy. Clin Exp Rheumatol. 2013 Sep-Oct;31(5):749-55
- Genre F, López-Mejías R, **Rueda-Gotor J**, Miranda-Fillooy JA, Ubilla B, Carnero-López B, Palmou-Fontana N, Gómez-Acebo I, Blanco R, Pina T, Ochoa R, González-Juanatey C, Llorca J, González-Gay MA. Patients with ankylosing spondylitis and low disease activity because of anti-TNF-alpha therapy have higher TRAIL levels than controls: a potential compensatory effect. Mediators Inflamm. 2014;2014:798060.
- Genre F, López-Mejías R, Miranda-Fillooy JA, Ubilla B, Carnero-López B, Gómez-Acebo I, Blanco R, Ochoa R, **Rueda-Gotor J**, González-Juanatey C, Llorca J, González-Gay MA. Gelsolin levels are decreased in ankylosing spondylitis patients undergoing anti-TNF-alpha therapy. Clin Exp Rheumatol. 2014 Mar-Apr;32(2):218-24
- Genre F, López-Mejías R, Miranda-Fillooy JA, Ubilla B, Carnero-López B, Gómez-Acebo I, Blanco R, Ochoa R, Arias-Bajo M, **Rueda-Gotor J**, Paz-Carreira J, González-Juanatey C, Llorca J, González-Gay MA. Correlation between two biomarkers of atherosclerosis, osteopontin and angiopoietin-2, in non-diabetic ankylosing spondylitis patients undergoing TNF- $\alpha$  antagonist therapy. Clin Exp Rheumatol 2014 Mar-Apr;32(2):231-6.

- Genre F, López-Mejías R, Miranda-Fillooy JA, Ubilla B, Carnero-López B, Gómez-Acebo I, Blanco R, Ochoa R, **Rueda-Gotor J**, Pina T, González-Juanatey C, Llorca J, González-Gay MA. Antitumour necrosis factor  $\alpha$  treatment reduces retinol-binding protein 4 serum levels in non-diabetic ankylosing spondylitis patients. *Ann Rheum Dis.* 2014 May 1;73(5):941-3.