

TESIS DOCTORAL

Facultad de Medicina
Universidad de Zaragoza



***MORBILIDAD CARDIOVASCULAR EN LA ARTRITIS
REUMATOIDE: PARAMETROS DE LA ENFERMEDAD Y
SU POSIBLE RELACION CON EL RIESGO
CARDIOVASCULAR***



Pilar del Río Martínez
2008

**MORBILIDAD CARDIOVASCULAR EN LA ARTRITIS
REUMATOIDE: PARÁMETROS DE LA ENFERMEDAD Y SU
POSIBLE RELACIÓN CON EL RIESGO CARDIOVASCULAR**

Tesis doctoral presentada en el Departamento de Microbiología, Medicina Preventiva y Salud Pública de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza para optar al grado de Doctora en Medicina

por

Pilar del Río Martínez

Director: Prof. Emilio Rubio Calvo



UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGÍA,
MEDICINA PREVENTIVA Y SALUD PÚBLICA
Domingo Miral, s/n
50009 ZARAGOZA

D. EMILIO RUBIO CALVO, CATEDRÁTICO DE BIOESTADÍSTICA, DEL DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGÍA, MEDICINA PREVENTIVA Y SALUD PÚBLICA DE LA UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA,

CERTIFICA:

Que la memoria presentada por D^a PILAR DEL RIO MARTINEZ, titulada: **“Morbilidad cardiovascular en la artritis reumatoide: parámetros de la enfermedad y su posible relación con el riesgo cardiovascular”**, ha sido realizada bajo mi dirección en la Unidad de Bioestadística, del Departamento de Microbiología, Medicina Preventiva y Salud Pública, reuniendo a mi juicio los requisitos necesarios para obtener el grado de Doctor.

Y para que conste, firma el presente en Zaragoza a 9 de julio de 2008


Fdo. Emilio Rubio Calvo
DIRECTOR TEISIS

***A José Ignacio,
Por estar siempre ahí,
Y por su empeño en que esta tesis
no fuese un proyecto inacabado***

***A Mario,
Desde que llegó
me ha hecho ser mejor persona***

***A lo que esté por llegar,
que venga con parabienes***

***A mis padres,
de ellos aprendí el amor al trabajo y a la
medicina***

***A Carmen y Pepe,
por todo lo que han hecho por mí***

AGRADECIMIENTOS:

Al Profesor Emilio Rubio Calvo, por aceptar dirigir esta tesis doctoral, por su excelente disposición para atenderme y por su buen criterio para orientar el trabajo.

Al Dr. Carlos Armas Ramírez de Verger, por su interés y colaboración para afrontar este proyecto.

A la Dra. Concepción Delgado Beltrán, por su apoyo e insistencia para que esta empresa llegase a buen puerto.

A Dña Eva Andrés, estadística, por su inestimable ayuda y paciencia con el trabajo estadístico, sin la que no se habría podido concluir este trabajo.

A los Dres. Jaime Asín y Mayte Bosque, por todo lo que me han enseñado.

A las Dras. María Colazo y Cilia Peralta, fuente inagotable de apoyo y ayuda, que me echaron una mano cuando fue necesario.

A los Dres. Luis Martínez Moya y Beatriz Ordóñez Rubio, que pasaron por este trance antes que yo, y me permitieron guiarme con sus trabajos.

A todos aquellos que en algún momento de la elaboración de esta tesis hicieron su aportación y me ayudaron a resolver un problema concreto en un momento determinado.

“Primum non nocere”.

Hipócrates, s. V a.C.

“La medicina no es el arte de curar siempre, es intentar curar a veces, aliviar a menudo y confortar siempre”.

Dr. Trudeau. S.XI

Citada por el Dr. Ambroise Paré, s.XVI

Portada: Retrato del pintor Pierre August Renoir (1841-1919), que en los últimos años de su vida padeció Artritis Reumatoide.

- INDICE:

-INTRODUCCIÓN:

-Artritis reumatoide: Aspectos generales.....	1
-La inflamación en la artritis reumatoide.....	11
-Inflamación crónica y aterogénesis.....	25
-Artritis reumatoide y riesgo cardiovascular.....	33

-HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	69
------------------------------------	-----------

-MATERIAL Y METODOS.....	73
---------------------------------	-----------

-ESTADISTICA:

-Estadística descriptiva y contraste de hipótesis.....	81
-Análisis bivariante.....	161
-Regresión logística.....	163
-Resumen de resultados.....	165

-DISCUSION.....	169
------------------------	------------

-CONCLUSIONES.....	181
---------------------------	------------

-BIBLIOGRAFIA.....	183
---------------------------	------------

-ANEXO I.....	212
----------------------	------------

INTRODUCCIÓN

LA ARTRITIS REUMATOIDE: ASPECTOS GENERALES

- CONCEPTO.-

La Artritis Reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria sistémica que se manifiesta predominantemente en la membrana sinovial de las articulaciones diartrodiales.

El proceso inflamatorio crónico induce cambios en la composición celular y en el perfil de la expresión genética de la membrana sinovial produciendo hiperplasia de los fibroblastos sinoviales y daño estructural en el cartílago, hueso y ligamentos. Las manifestaciones extra-articulares, afectando a gran variedad de órganos, se presentan en la mayoría de los pacientes y constituyen un factor significativo en la morbi-mortalidad de la AR.

La evolución de la enfermedad puede abarcar un amplio espectro de posibilidades, desde formas autolimitadas, a casos de enfermedad crónica progresiva con destrucción articular y afectación multiorgánica. Esta heterogenicidad viene determinada por factores genéticos y ambientales que, en un individuo predispuesto, determinan la progresión, el grado y el patrón de la inflamación.

- EPIDEMIOLOGÍA -

La frecuencia de la AR no es la misma en todo el mundo. Existen condicionantes como el sexo ó la etnia que se asocian a una prevalencia mayor ó menor. En general, la prevalencia de la AR en el mundo oscila entre el 0,3-1,2% (1). Las prevalencias más altas por encima de 1,2% se observan en las tribus de indios americanos y en la población esquimal de Alaska, mientras que las más bajas corresponden a países africanos y asiáticos (2).

Por sexos, la prevalencia es mayor en mujeres que en hombres, con una proporción de 3:1. Existe una mayor frecuencia en áreas urbanas frente a las rurales, aunque las causas concretas de esta diferencia aún se desconocen (2).

Los estudios epidemiológicos en Europa han mostrado índices de prevalencia intermedios, observándose un posible gradiente entre la prevalencia de los países del Norte (más alta) y los del Sur (más baja). La prevalencia en Francia es del 0,3% (3), en Italia del 0,13% (4), y en Grecia del 0,23% (5), mientras que en Finlandia alcanza el 1,4% de la población (6), y en el Reino Unido, según los datos del Registro de Artritis de Norfolk (NOAR), llega al 1,1% de la población (7). Sin embargo algunas diferencias metodológicas en el diseño de estos estudios dificultan la comparación entre poblaciones (8).

En España se han llevado a cabo cuatro estudios para estimar la prevalencia de la AR en nuestro país. En los años 80 Paulino *et al*, sobre una muestra de población de Ciudad Real, estimaron una prevalencia según los criterios de Nueva York del 1,6% (9). En 1990, Ballina *et al* realizaron un nuevo estudio sobre una población de Asturias, estimando la prevalencia en 0,71% (10, 11). Sin embargo estos estudios son sólo aproximaciones ya que no estaban diseñados para estimar la prevalencia con un margen de confianza del 95%. En 1997, Ibáñez Bosch *et al* diseñaron un estudio específico aplicado a la población de Tudela, en el que la prevalencia se estimó en un 0,37% (intervalo de confianza del 95%, 0,22-0,80) (12).

Estas observaciones animaron en 1998 a la Sociedad Española de Reumatología (SER) a realizar un estudio para estimar la prevalencia de distintas enfermedades reumáticas, entre ellas la AR, en un ejemplo representativo de la población española: el estudio EPISER. Según este estudio, la prevalencia de AR en la población adulta española es del 0,5% (intervalo de confianza del 95% de 0,25-0,85), que extrapolada a la población general da un total de afectados estimado de unos 200.000 casos. Por sexos, la prevalencia es de 0,8% para las mujeres y 0,2% para los hombres (13, 14).

En Estados Unidos, atendiendo a los datos en los que se basa el estudio CLEAR (Consortium for the Longitudinal Evaluation of African-Americans with early AR), la prevalencia tanto para caucásicos como para afro-americanos es del 0,1-1% (15).

La incidencia varía entre 20 y 50 casos por 100.000 habitantes en Norte-América y países del Norte de Europa, aunque algunos autores señalan una tendencia decreciente de la incidencia en estas zonas. En los países de nuestro entorno, las cifras no son muy diferentes, por ejemplo, en Grecia se ha estimado una incidencia del 0,02-0,04% y en Francia se han registrado 8,8 casos nuevos por 100.000 habitantes y año (1).

- ETIOLOGÍA.-

Existe un consenso general acerca de la etiología multifactorial de la AR resultante de la interacción de factores ambientales y genéticos, que contribuyen a su frecuencia y expresión.

A continuación describimos los principales factores etiológicos: Factores medioambientales (sexo y edad, etnia, factores hormonales, infecciones, estilo de vida y nivel socioeconómico) y los factores genéticos (relacionados ó no con el HLA).

D) -FACTORES MEDIOAMBIENTALES.-

No existe ningún factor medioambiental que por sí mismo sea suficiente para el desarrollo de AR, sino que se considera que estos factores actúan como desencadenantes en individuos genéticamente predispuestos.

a) Sexo y edad

La incidencia de AR es mayor en mujeres que en hombres. La ratio respecto al sexo varía en la mayoría de los estudios entre 2:1 y 3:1 (1). Esta diferencia sugiere la influencia de factores reproductivos y hormonales en la aparición de la enfermedad, como veremos más adelante. Sin embargo los hallazgos de diversos estudios aportan datos discordantes sobre esta cuestión, así que por el momento no está claro como influye el género en la aparición de la AR.

Respecto a la edad, el debút presenta un pico en la 5ª década de la vida en la mayoría de los estudios epidemiológicos, observándose una edad de inicio 10 años más temprana en mujeres que en hombres. Mientras que la incidencia relativa en ambos sexos decae con la edad, la diferencia absoluta en la incidencia aumenta con la edad. (6,7).

b) Etnia

Las diferencias observadas entre etnias pueden residir en la diversa distribución de los factores medioambientales y genéticos así como en su interacción. Los factores en relación al estilo de vida (como por ejemplo la dieta), pueden diferir significativamente de unas poblaciones a otras. La prevalencia de factores genéticos como el epítipo compartido, puede presentar variaciones entre grupos étnicos (16). La raza puede ser considerada como un factor de riesgo independiente que reflejaría las interacciones entre factores ambientales y genéticos.

c) Factores hormonales

La mayor frecuencia de la enfermedad en mujeres que en hombres sugiere un posible rol de los factores hormonales en la susceptibilidad de padecer AR. Se sabe que los estrógenos tienen un efecto estimulador del sistema inmune. En un estudio realizado por el Royal College of General Practitioners (17), se encontró que la incidencia de AR entre las usuarias de anticonceptivos orales estaba reducida en un 50%. Sin embargo, un seguimiento posterior puso de manifiesto que el efecto protector es pequeño y temporal, es decir, que retrasa la aparición de la enfermedad más que prevenirla (18).

En cuanto a la nuliparidad, también se ha descrito como factor de riesgo, aunque no todos los estudios lo confirman (19, 20). El embarazo se asocia a una remisión de la enfermedad en el tercer trimestre. Más del 75% de las embarazadas con AR mejoran, comenzando en el primer ó segundo trimestre, pero el 90% presenta un brote en el puerperio o en los primeros meses tras el parto (21, 22, 23, 24). Aunque no se ha definido el mecanismo protector, se baraja la expresión de citoquinas supresoras como la IL-10 ó alteraciones de la inmunidad celular durante el embarazo (25).

Existen pocos estudios sobre el efecto de la terapia hormonal sustitutiva que presentan resultados dispares (26).

d) Infecciones

La implicación potencial de agentes infecciosos en la aparición de la AR ha sido sugerida y estudiada durante décadas. Es posible que estos agentes puedan desencadenar el desarrollo de la enfermedad en un huésped genéticamente predispuesto (27).

Diversos micro-organismos han sido implicados en la etiología de la enfermedad: Parvovirus, Rubéola, Virus de Epstein-Barr, *Borrelia burgdorferi* y Micobacterias.

Hay diversos mecanismos por los que las infecciones pueden jugar un papel en fases tempranas de la enfermedad, por ejemplo, contribuyendo al desarrollo de autoinmunidad a través de mecanismos como la imitación molecular (28).

Sin embargo, la ausencia de antecedentes de infección en muchos de los casos, el hecho de que el intervalo entre la infección y el debút de la enfermedad pueda ser bastante largo y que los casos de AR no presenten en general ningún tipo de agrupación en el tiempo ni en el espacio (por ejemplo en relación a epidemias), dificultan la demostración del papel de las infecciones en la aparición de la AR (29).

e) Estilo de vida

- *Tabaquismo.-*

Es uno de los factores de riesgo estudiados más importantes. Los varones tienen un riesgo tres veces superior de desarrollar AR si son fumadores (30). El efecto de fumar grandes cantidades (41-50 paquetes/año), puede incrementar el riesgo en más de trece veces para ambos sexos (31).

Resultados de un estudio poblacional de casos y controles, indican que dejar de fumar puede reducir el riesgo de desarrollar AR seropositiva. Los ex-fumadores recientes (1-9 años) todavía tiene un riesgo doble, mientras que en aquellos que dejaron de fumar hace 10-19 años, el riesgo es de 1,5 (32). En el Iowa Women's Health Study había una reducción del doble en el riesgo de desarrollar AR seropositiva en aquellos que habían dejado de fumar como mínimo hace 10 años, comparados con exfumadores recientes (33).

El tabaquismo también se ha asociado con un aumento de la actividad y la severidad de la enfermedad. Entre los pacientes con AR de reciente comienzo, los fumadores se presentan con mayor severidad en la afectación articular, mayor probabilidad de aparición de nódulos reumatoides e índice de Larsen más alto (34)

La influencia del tabaco parece ser sustancialmente mayor en aquellos individuos genéticamente susceptibles. Un estudio reciente de casos y controles, proporcionó evidencia de una interacción entre ser portador del epítipo compartido del HLA-DR1 y fumar para el desarrollo de AR seropositiva, pero no seronegativa (35).

Recientemente se ha propuesto una base biológica para la influencia del tabaquismo en la etiología de la AR, que sugiere que fumar en presencia del epítipo compartido del HLA DR puede desencadenar reacciones con péptidos citrulinados (36).

- *Dieta.-*

Diversos estudios epidemiológicos sugieren un efecto protector de la dieta Mediterránea, principalmente del pescado, aceite de oliva y verduras cocinadas (37, 38). El papel protector del pescado ha sido atribuido al efecto de los ácidos grasos poli-insaturados de cadena larga tipo Omega-3 contra la enfermedad inflamatoria (39). Estas observaciones podrían explicar en parte las diferencias geográficas de la incidencia y severidad de la AR.

f) Nivel socio-económico

Los factores socio-económicos parecen influir en el curso y el resultado de la AR más que en su desarrollo. El estudio EIRA, realizado en Suecia, halló asociación entre el nivel socio-económico alto y un menor riesgo de padecer AR, mientras que el nivel socio-económico bajo presentaba un mayor riesgo de AR seropositiva (40).

En cuanto a la ocupación, este mismo estudio observó un mayor riesgo de AR en los grupos que realizaban tareas manuales (40). Otros estudios han relacionado la exposición a polvo de sílice y a aceites minerales con un mayor riesgo de desarrollar AR (41).

II).- FACTORES GENETICOS.-

La contribución genética a la susceptibilidad de padecer AR se ha estimado en alrededor de un 60%. Estudios genéticos han confirmado una agregación familiar. Los estudios en gemelos monocigóticos han mostrado una concordancia del 15-30% y un riesgo relativo de 3,5 para el desarrollo de AR en gemelos monocigóticos en comparación con gemelos dicigóticos cuando uno de ellos padece la enfermedad (42).

Sin embargo, resulta difícil distinguir los genes que confieren susceptibilidad de aquellos que se relacionan con la persistencia ó la severidad de la enfermedad.

a).- Papel del HLA de clase II en la AR.-

La estructura de las moléculas de superficie de clase II en las células presentadoras de antígeno tiene una gran importancia en la susceptibilidad y gravedad de la AR y representa, aproximadamente, el 40% de la influencia genética. Los genes del HLA de clase II, principalmente el HLA-DR y el DQ, están situados en el brazo corto del cromosoma 6. Su función principal es presentar antígenos a los linfocitos T CD4. Se ha sugerido que la asociación entre el genotipo DR ó DQ y la susceptibilidad y severidad de la AR puede ser debida a la presentación de péptidos específicos de la enfermedad que desencadenarían una respuesta inmune dependiente de los linfocitos T, aunque hasta la fecha, no se ha aislado ningún antígeno específico de la enfermedad (43).

El reconocimiento de antígenos restringido al HLA-DR y DQ también está implicado en la maduración de las células T en el timo. El repertorio de células T se conforma mediante selección positiva y negativa basada en la interacción de células T con células presentadoras de antígeno. Diferencias específicas de genotipo en este proceso pueden ser la base de la asociación entre los genes del HLA y enfermedades autoinmunes (43).

Una de las principales hipótesis sobre la influencia del HLA DR en el desarrollo de AR es la del “epítopo compartido”. El análisis mediante biología molecular de los alelos del HLA-DR asociados con la AR puso de manifiesto que compartían una secuencia de aminoácidos (AA) en la tercera región hipervariable de la cadena β de la molécula DRB1, que recibió el nombre de “epítopo compartido” (EC). Los sujetos que son homocigotos para el EC tienen mayor riesgo de desarrollar AR que aquellos que portan una única copia (44).

Los alelos del HLA-DRB1 predominantes asociados con AR en el Norte de Europa y las poblaciones caucásicas de E.E.U.U. son *0401 y *0404; sin embargo en coreanos, japoneses y chinos el *0405 es el principal alelo. En los judíos israelíes, y en

griegos y españoles, los alelos primariamente asociados son *0101 y *1001, y en las poblaciones de nativos americanos es el *1402. El alelo *0409 se observa en pacientes coreanos, chilenos, japoneses y caucásicos del Reino Unido (45).

Sin embargo, la hipótesis del EC presenta algunos problemas, ya que claramente no es esencial para el desarrollo de AR, puesto que aproximadamente un 15% de los pacientes caucásicos con AR carecen de estos alelos (46). Además en algunas poblaciones con AR (como los afro-americanos), no se demuestra asociación significativa con el EC, y otras poblaciones han mostrado asociaciones con marcadores del HLA-DR que carecen de él (por ejemplo el DR3 en la población árabe) (46). En otros estudios poblacionales se ha mostrado una frecuencia escasa del EC, lo que puede sugerir que se trata más de un marcador de gravedad y cronicidad de la enfermedad que de un marcador de susceptibilidad (47). La presencia del EC en la AR se asocia a peor pronóstico. La homocigosidad para el EC de DRB1*04 se ha asociado con erosiones y vasculitis en la población caucásica del Norte de Europa, y sin embargo no tiene un impacto significativo en el resultado de la enfermedad en pacientes griegos (47).

En cuanto al HLA-DQ, algunos estudios han propuesto que es el gen que confiere la susceptibilidad a la AR. Sin embargo, estudios posteriores no sustentaron esta hipótesis, implicando al DR como el más relevante (48).

b).- AR y otros genes HLA.-

Aparte de los genes de clase II (DR, DQ y también DP, DO y DM) el Complejo mayor de Histocompatibilidad contiene los genes de clase I HLA-A, B y C. En contraste con las moléculas de clase II, que se encuentran sólo en las células presentadoras de antígeno, las de clase I se expresan en todas las células nucleadas, y presentan antígenos a los linfocitos T CD8 en lugar de a los CD4. En un reciente estudio, los genotipos HLA-C*03 y *05 fueron significativamente más frecuentes en pacientes con vasculitis reumatoide que en aquellos sin vasculitis, sin que estos resultados se explicaran por el desequilibrio de ligamiento con el DR4 (43).

c).- Otros genes implicados en la patogenia de la AR.-

Los polimorfismos de las citoquinas han sido asociados con la severidad, en lugar de con la susceptibilidad, de la AR, observándose mayor índice de actividad en estos pacientes (49).

Los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) y los microsatélites (secuencias repetidas en tándem en el DNA) podrían conducir a alteraciones de la regulación génica relacionadas con la AR (49). Las mayores evidencias en este sentido tienen relación con el Factor de Necrosis Tumoral α (TNF α). Su transcripción génica puede verse alterada por varios polimorfismos del promotor del TNF- α , habiéndose descrito asociaciones entre estos polimorfismos, la susceptibilidad a AR y la progresión radiológica de la enfermedad (50).

LA INFLAMACION EN LA ARTRITIS REUMATOIDE

-PRINCIPALES COMPONENTES DE LA INFLAMACIÓN EN LA AR

a).- Rol de los linfocitos T

Los linfocitos T forman alrededor del 50% ó más de las células de la sinovial en la AR (los linfocitos B suponen sólo un 5% ó menos), y expresan niveles elevados de antígenos de superficie HLA-DR. En la AR se produce una alteración funcional de estas células T, principalmente por cuatro mecanismos:

(1).- Alteración de la señal a través del Receptor de la célula T (TCR).- Las células T articulares tiene una disminución de la fosforilación de la tirosina de las proteínas después de la estimulación, especialmente la vía clave de la transmisión de señales: la proteincinasa activada por mitógeno p38 (MAP). Además, la fosforilación de tirosina de la cadena zeta del TCR, es baja en comparación con las células T de sangre periférica. También se observan niveles disminuidos de la propia proteína zeta, lo que sugiere que el aparato TCR es anormal en la AR (51).

2).- *Estrés oxidativo.*- La hiporrespuesta de células T del líquido sinovial se correlaciona con un descenso significativo de los niveles de glutatión intracelular. La restauración de los niveles de glutatión potencia respuestas proliferativas inducidas por mitógenos y la producción de IL-2 en células T de líquido sinovial de la AR, por lo que el estrés oxidativo del medio articular puede suprimir las repuestas de las células T antígeno-específicas (52).

3).- *Respuesta proliferativa defectuosa.*- Datos provenientes de la inmunohistoquímica del tejido sinovial muestran que por un lado existe hiperexpresión de moléculas de coestimulación por el Linfocito T y por otro hipoexpresión de sus algunos de sus ligandos a nivel de las Células Presentadoras de Antígeno (CPA), por lo que se produce una activación defectuosa del Linfocito T en el entorno sinovial (53).

4).- *Desequilibrio entre Linfocitos Th1 y Th2.*- Las células Th ó T CD4+, una vez activadas, pueden funcionar de manera heterogénea y se denominan Th1 y Th2.

Las células Th1 producen sobre todo citoquinas que estimulan la inflamación como la IL-2 y el interferón gamma (IFN- γ). Este último es la citoquina prototípica Th1, y es el inductor más potente del antígeno del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH) clase II en muchos tipos celulares. Además induce moléculas de adhesión en la superficie de las células endoteliales y puede ayudar a reclutar la acumulación de las células inflamatorias en los focos de lesión. Contribuye a alterar el equilibrio entre la síntesis y degradación de la matriz extracelular, disminuyendo la síntesis de colágeno e inhibiendo la producción de metaloproteasas por sinoviocitos tipo fibroblasto. La IL-2 sirve como factor de crecimiento paracrino de células T.

Las células Th2 producen IL-4 e IL-10, que inhiben la inflamación actuando sobre las células Th1 y las CPA.

El perfil de citoquinas de la AR sugiere una desviación hacia las producidas por Th1 en la sinovial (54), ya que la mayoría de células T del líquido y tejido sinovial expresan preferentemente receptores de quimiocinas expresados por Th1. Las concentraciones de citoquinas Th2 son sumamente bajas en la AR.

b).- Rol de los linfocitos B

La hiperreactividad de las células B y las células plasmáticas sinoviales se ve cada vez más como participante clave en las fases de iniciación y perpetuación de la AR (55).

Los linfocitos B son, en ocasiones, predominantes en el infiltrado inflamatorio, y están situados junto a los lugares de destrucción tisular. La mayoría son células memoria de larga duración y por ello forman parte de la reacción inflamatoria crónica. Los linfocitos B del tejido sinovial reumatoide muestran especificidad para Fc IgG, colágeno tipo II, ADN, toxoide tetánico, antígenos mitocondriales y “Heat shock proteins” bacterianas (56).

Diversas evidencias indican que las células B pueden regular el curso de la respuesta inmunitaria mediante mecanismos alternativos no dependientes de la producción de anticuerpos, dada la sorprendente respuesta clínica que la depleción sistémica de células B ha demostrado en ensayos clínicos controlados y aleatorizados (55).

c).- Papel de las citoquinas pro-inflamatorias*c1).- Familia de la Interleuquina-1 (IL-1):*

Es un grupo ubicuo de polipéptidos que incluye la IL-1 α , IL-1 β , IL-18 e IL-1Ra, que es un inhibidor natural de la IL-1 α . Las acciones pro-inflamatorias de la IL-1 α , y de la IL-1 β les permiten servir de amplificadores y traductores principales de la respuesta inflamatoria de la AR en la destrucción articular.

La producción de IL-1 por monocitos en sangre periférica en la AR es mucho mayor cuando las células se aíslan de pacientes con enfermedad de inicio reciente ó con exacerbación de la enfermedad en comparación con las células de pacientes con artritis estable (57). Las concentraciones de citoquinas suficientes para estimular la producción de colagenasas y Prostaglandina E₂ de fibroblastos del revestimiento sinovial se deben a macrófagos del líquido sinovial de pacientes con AR, y los sinoviocitos que responden

expresan alta afinidad por la IL-1 α e IL-1 β . También producen IL-1 los polimorfonucleares (PMN) estimulados por fagocitos u otras sustancias activadoras. Por tanto, macrófagos, fibroblastos sinoviales, PMN y células endoteliales pueden ser inducidos a generar este potente mediador en la AR.

La IL-18 provoca la producción de GM-CSF, de óxido nítrico y la expresión de TNF- α por los macrófagos sinoviales. Es expresada especialmente por fibroblastos y macrófagos sinoviales, y su producción aumenta considerablemente con TNF- α e IL-1 β (58).

c2).- Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF- α)

Es una citoquina pleitrópica de efecto proinflamatorio que se ha detectado en líquido sinovial y suero reumatoide. Se produce como proteína de unión de membrana que se libera de la superficie celular tras la escisión proteolítica por una metaloproteasa de membrana.

Existen dos miembros distintos de la familia de TNF: TNF- α y TNF- β . El primero es una citoquina que comparte muchas funciones con la IL-1. Ambas son producidas mayoritariamente por células macrofágicas en respuesta a estímulos proinflamatorios, ejerciendo acciones sobre una gran variedad de células:

- Contribuyen a la degradación de la matriz extra-celular y a la aparición de erosiones mediante la activación de metaloproteasas por sinoviocitos y condrocitos, así como mediante la activación de osteoclastos y la inhibición de colágeno tipo II y proteoglicanos por condrocitos (59).

- Favorecen la hiperplasia sinovial por la inducción de sinoviocitos.

- Reclutan leucocitos en los tejidos inflamados por su acción quimiotáctica sobre PMN y neutrófilos y su capacidad de inducir moléculas de adhesión como ICAM-1 y VCAM-1 sobre células endoteliales, monocitos y sinoviocitos.

-Contribuyen a la neoangiogénesis de la sinovial.

-Actúan como hormonas pasando al torrente sanguíneo y produciendo manifestaciones sistémicas como fiebre, astenia, leucocitosis y síntesis de proteínas de fase aguda, por sus acciones sobre hipotálamo, médula ósea y hepatocitos (60).

-Pueden inducir muchas otras citoquinas como: GM-CSF, M-CSF, IL-6 ó IL-17 (61).

El TNF- β actúa sobre el mismo receptor que el TNF- α y comparte algunas acciones biológicas, aunque ejerce efectos diferentes de menor relevancia en la patogenia de la AR.

c3).- Familia de la Interleuquina-6 (IL-6):

Es una proteína inducible por la IL-1 producida por células T y monocitos. Se expresa espontáneamente en sinoviocitos cultivados (62). Induce la síntesis de inmunoglobulinas en células B e interviene en la diferenciación de linfocitos T citotóxicos, por lo que podría participar en la producción de autoanticuerpos como el factor reumatoide. Es además un factor principal en la regulación de proteínas de fase aguda por el hígado, observándose una relación directa entre la actividad sérica de la IL-6 y las concentraciones séricas de reactantes de fase aguda como la proteína C reactiva (PCR), α_1 -antitripsina, fibrinógeno y haptoglobina .

Otras citoquinas estructuralmente similares a la IL-6 se han involucrado en la AR. La IL-11, el factor inhibidor de leucemia (LIF) y la oncostatina M, se expresan en la sinovial reumatoide y pueden detectarse en derrames sinoviales. Estos factores pueden actuar tanto como protectores (por ejemplo inhibiendo las metaloproteasas) o proinflamatorios (por ejemplo aumentando la expresión de quimioquinas).

c4).- Quimioquinas:

Dentro de este grupo destaca la IL-8 como potente quimiotáctico para los neutrófilos, los inmunocomplejos y otros péptidos quimiotácticos como C5a. La IL-8 contribuye además al influjo de PMN hacia la articulación.

c5).- Factores de crecimiento mesenquimales:

Este grupo de citoquinas regula la proliferación, diferenciación y función de células de estirpe mesenquimal. Por su acción como mediadores de la inflamación destacan cuatro factores de este grupo:

-Factor de Crecimiento Fibroblástico (FGF): Es producido por diversas células de origen mesenquimal, principalmente de hueso, cartílago, riñón, ó sistema nervioso. En el cartílago adulto, inducen la angiogénesis y la proliferación leucocitaria y estimulan la expresión de genes implicados en la síntesis de la matriz extra-celular, como colágeno y proteoglicanos (63).

-Factor Transformador del Crecimiento (TGF- β): Es secretado por linfocitos T, macrófagos, fibroblastos y plaquetas. Tiene acciones moduladoras sobre la respuesta inmune: inhibe la proliferación de los sinoviocitos y la producción de colagenasa inducida por la IL-1, estimula la síntesis de colágeno y fibronectina (por lo que favorece la reparación y la fibrosis del cartílago), promueve la síntesis de proteoglicanos y colágeno por los condrocitos y antagoniza las acciones catabólicas de la IL-1 sobre estas células al inhibir la secrección de metaloproteasas. Inhibe la proliferación de linfocitos T y de la producción por parte de éstos de IL-2 e IFN- γ .

Sin embargo también tiene acciones pro-inflamatorias como quimiotaxis de neutrófilos, fibroblastos y macrófagos. Por lo tanto esta citoquina actúa de forma pro ó anti-inflamatoria dependiendo del contexto (61).

-Factor de Crecimiento similar a la Insulina (IGF): Se expresa en hígado y otros tejidos de estirpe mesenquimal. Parece ejercer un efecto protector en la homeostasis del cartílago.

-Factor de Crecimiento Derivado de Plaquetas (PDGF): Es producido por plaquetas, macrófagos y células endoteliales. Tiene una importante acción mitogénica sobre sinoviocitos tipo fibroblasto y células endoteliales, contribuyendo a la hiperplasia y a la neovascularización de la sinovial inflamada (63).

c6).- Otras citoquinas:

-Interleuquina 15 (IL-15): es similar estructuralmente a la IL-2. Se produce principalmente en células macrofágicas y mesenquimales. Su función clave es la regulación del TNF- α , induciendo la formación autocrina de éste de forma dependiente de las células T, pero independientemente del antígeno (64).

-Interleuquina 17 (IL-17): Puede amplificar la producción de citoquinas pro-inflamatorias por fibroblastos y macrófagos y promover moléculas de adhesión, favoreciendo la infiltración de células inflamatorias en la articulación. Induce la producción de metaloproteasas inclinando el balance del metabolismo óseo hacia la osteoclastogénesis con la consiguiente resorción ósea (65).

d).- Citoquinas supresoras y antagonistas de las citoquinas

-Antagonista del Receptor de la IL-1 (IL-1Ra): Es un inhibidor natural de la IL-1 que compete con ésta por el sitio de unión del ligando. Tiene dos variantes estructurales principales: IL-1Ra secretor, producido por macrófagos tisulares maduros y que puede transportarse fuera de las células, e IL-1Ra intracelular,

producido por sinoviocitos tipo fibroblasto, queratinocitos y células epiteliales, que permanece dentro de la célula.

El IL-1Ra se encuentra en cantidad abundante en derrames sinoviales reumatoides, producido en su mayor parte por neutrófilos y macrófagos. Se han utilizado satisfactoriamente dosis terapéuticas de IL-1Ra para tratar la AR. Su eficacia es inferior a la observada con los inhibidores del TNF, quizás por su corta semivida y su relativa ineficacia como inhibidor competitivo directo de la IL-1 (66).

- Receptores solubles del TNF: Se expresan normalmente como proteínas unidas a la membrana, y pueden ser liberados de la superficie celular después de una escisión proteolítica. Son capaces de competir con la citoquina por el receptor celular, ejerciendo por lo tanto una acción inhibitoria. Este hecho se está utilizando desde un punto de vista terapéutico para tratar de neutralizar las acciones de las citoquinas potencialmente implicadas en la patogenia de la AR (54).

-Otros receptores solubles: En la AR se producen otros muchos receptores solubles y proteínas de unión, aunque en concentraciones demasiado bajas para suprimir eficazmente el exuberante medio de citoquinas pro-inflamatorias de la articulación.

e).- Factor Reumatoide (FR)

El factor reumatoide es un autoanticuerpo dirigido contra la parte terminal de la región constante de la cadena pesada de la IgG (IgG Fc). Es capaz de reaccionar contra la IgG nativa y sobre todo contra la IgG agregada en inmunocomplejos circulantes.

Puede aparecer en alrededor del 3% de la población sana, pudiendo llegar al 10-15% en personas de más de 60 años. También se han descrito diferencias en la prevalencia entre distintas etnias en individuos sanos. Se ha comunicado que en éstos, las concentraciones altas de IgM e IgG FR pueden preceder al debút de la AR y

deberían considerarse un factor de riesgo para su desarrollo, sobre todo en el caso de mujeres con antecedentes familiares de AR y una edad entre los 35-40 años (67).

Igualmente, puede ser positivo en un elevado número de patologías reumáticas y no reumáticas, aunque la presencia de niveles elevados sólo suele darse en la AR, el síndrome de Sjögren y la crioglobulinemia mixta (67).

Su sensibilidad para la AR es del 50-90% según las series y el método de detección empleado. Diferentes estudios lo asocian con peor pronóstico, principalmente, a empeoramiento radiológico y mayor mortalidad (68).

Recientemente se han sugerido diferencias inmunogenéticas entre pacientes seropositivos y seronegativos para el FR. Prácticamente la totalidad de los pacientes que son homocigotos para el HLA DR B1*0401 son seropositivos, mientras que menos del 60% de los pacientes que no lo son tienen el FR positivo. Se sabe que el ser homocigoto para este gen se asocia a mayor gravedad de la enfermedad, por lo que la asociación entre el FR y el mal pronóstico podría basarse en las diferencias inmunogenéticas entre pacientes seronegativos y seropositivos (69).

f).- Péptido citrulinado

Tras la queratinización, los residuos de arginina de las moléculas de filagrina son convertidos en citrulinas por la peptidil arginina deaminasa. Estos residuos de citrulina, localizados en el tejido sinovial de la AR, son importantes para los epítomos reconocidos por los autoanticuerpos de la AR.

Se han encontrado en el suero de más del 90% de pacientes con AR. Parecen ser indicativos del futuro desarrollo de AR en pacientes con artritis precoz indiferenciada. Diferentes estudios indican que podrían ser mejores que la determinación del factor reumatoide para predecir que pacientes con sinovitis reciente desarrollarán AR, puesto que su presencia puede preceder al debút de la AR en años (70).

Su especificidad para el diagnóstico de AR es del 98%, y pueden ser muy útiles para el diagnóstico diferencial con otras enfermedades con características similares a la AR, ya que aparecen en menos del 5% de pacientes con otras enfermedades distintas de la AR y en menos del 1% de controles sanos (71).

Su presencia parece relacionarse con un peor pronóstico y con formas más agresivas de la enfermedad (72).

- PRINCIPALES MECANISMOS RELACIONADOS CON EL DAÑO TISULAR.-

a).- Oxígeno y nitrógeno reactivos

La activación de células fagocíticas produce grandes cantidades de radicales libres de oxígeno a través del sistema oxidativo NADPH, generando aniones superóxido. Éstos pueden reaccionar con moléculas de hidrógeno formando peróxido de hidrógeno e incluso radicales hidroxilo altamente reactivos. Este estrés oxidativo en las articulaciones de los pacientes con AR se debe a la confluencia de varios estímulos como el aumento de presión en la cavidad sinovial, reducción de la densidad capilar, cambios vasculares, aumento de la tasa metabólica del tejido sinovial y activación local de leucocitos.

Los efectos biológicos mediados por estos radicales libres en las articulaciones inflamadas incluyen la despolimerización del ácido hialurónico, la activación de las metaloproteasas, la inactivación de inhibidores de proteasas y la generación de lipoproteínas oxidadas potencialmente perjudiciales. Además pueden dañar el ADN nuclear induciendo mutaciones y apoptosis (73).

El óxido nítrico también juega un papel importante en la AR. Presenta efectos pro-inflamatorios como el daño al ADN, la estimulación de la angiogénesis, la activación de las metaloproteasas y la apoptosis de los condrocitos. Sin embargo también desempeña efectos anti-inflamatorios disminuyendo la expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales, inhibiendo la síntesis de IL-6 y suprimiendo el patrón de secreción de citoquinas Th1 (73).

b).- Apoptosis

La apoptosis es un proceso de muerte celular programada por el que las células pueden eliminarse de una forma segura en un tejido vivo. En la AR se produce una resistencia al estímulo apoptótico que conlleva un aumento de la vida media celular contribuyendo a la hiperplasia sinovial y a la destrucción del cartílago (74).

El gen del receptor Fas, perteneciente a la familia de genes de receptores del TNF, se une a un receptor específico que activa una cascada de eventos que conduce finalmente a la apoptosis. En los sinoviocitos tipo fibroblasto activados en la AR existe una resistencia a la acción de este receptor. Aunque este mecanismo de resistencia aún no ha sido plenamente entendido, parece resultar de una combinación de efectos producidos por las citoquinas, asociado a alteraciones en la transducción de señal (75).

Además existen evidencias de que la estimulación crónica de los sinoviocitos por el TNF- α reduce su susceptibilidad a la apoptosis.

c).- Transformación de sinoviocitos

En condiciones normales, la membrana sinovial está compuesta por dos capas, una superficial (lining), en íntima relación con el espacio articular, y otra subintimal, subsinovial ó profunda. La primera posee de una a tres capas de células sinoviales ó sinoviocitos que se dividen en dos subpoblaciones: sinoviocitos tipo A, con características de estirpe monocito-macrófago, y tipo B, con características de fibroblasto. Los sinoviocitos forman una capa fenestrada que se separa, sin la existencia de una membrana basal, de un tejido profundo hipocelular que contiene capilares sanguíneos, vasos linfáticos y terminaciones nerviosas.

En la AR los sinoviocitos podrían estar permanentemente alterados por su entorno, presentando una proliferación local en respuesta a citoquinas (principalmente IL-1 y TNF- α) y un fenotipo activado hacia la producción de factores promotores de la inflamación y de la destrucción de hueso y cartílago (76). Estudios realizados en ratones SCID (ratones con Inmunodeficiencia Combinada Severa), en el que sólo los

sinoviocitos de la AR invaden el cartílago, demostraron los cambios permanentes en la función de los sinoviocitos en la enfermedad (77).

d).- Angiogénesis

La formación de nuevos vasos sanguíneos se produce a través de factores angiogénicos que activan células endoteliales, las cuales producen enzimas proteolíticas que incluyen metaloproteasas de la matriz y activadores del plasminógeno. Como resultado se produce la degradación de la membrana basal y de la matriz extracelular perivascular. Las células endoteliales proliferan y migran al área perivascular formando agregados que al luminizarse forman pequeños bucles de capilares. Este proceso continúa con la síntesis de nueva membrana basal y, finalmente, la formación de una red capilar (78).

El desbalance entre mediadores e inhibidores de la angiogénesis es la causa principal de este exceso de proliferación vascular. Entre los mediadores de la angiogénesis se incluyen: factores de crecimiento (Factores de crecimiento fibroblástico ácido y básico, Factor de crecimiento endotelial, Factor de crecimiento de los hepatocitos), citoquinas pro-inflamatorias (TNF- α , IL-1, IL-8, IL-13, IL-15 e IL-6), quimioquinas (familia CXC), componentes de la matriz extra-celular (colágeno tipo I, fibronectina, heparina, laminina, tenascina), enzimas proteolíticas (metaloproteasas y activadores del plasminógeno) y moléculas de adhesión (E-selectina, y molécula de adhesión soluble 1). La mayoría de estos mediadores son liberados por células endoteliales y macrófagos que se encuentran en gran cantidad en la sinovial reumatoide. Los inhibidores de la angiogénesis incluyen TGF- β , IL-1 α , IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-12, interferón- α e interferón- γ , factor inhibidor de leucemia y quimioquinas del grupo ELR-CXC (78).

El incremento de la angiogénesis en la AR perpetúa la extravasación de leucocitos desde el endotelio vascular a la sinovial favoreciendo por tanto la sinovitis (79), lo que conduce a la progresión de la enfermedad.

e).- Mediadores lipídicos

El ácido araquidónico (AA), es un ácido graso de la membrana celular que por oxigenación se transforma en prostaglandinas, leucotrienos y lipoxinas. La fosfolipasa A2 es la encargada de la liberación del AA de los fosfolípidos de membrana. Su síntesis es inducida por la IL-1 y TNF- α e inhibida por los glucocorticoides. En los pacientes con AR, la concentración de fosfolipasa A2 está aumentada.

Existen gran variedad de prostaglandinas con efectos diversos. En general, aumentan las manifestaciones agudas de la inflamación (80) en las articulaciones: incrementan el dolor, aumentan la permeabilidad vascular y potencian los efectos de otros mediadores.

Los leucotrienos, principalmente el B4, aumenta la producción de IL-1 y la adhesión y desgranulación de los neutrófilos (80).

f).- Factores de la coagulación y fibrinólisis

La trombina es mitogénica para las células sinoviales, tiene propiedades angiogénicas, aumenta la expresión de moléculas de adhesión endotelial y favorece la agregación plaquetaria.

El activador del plasminógeno conduce a la producción de plasmina que activa las metaloproteasas sinoviales.

INFLAMACIÓN CRÓNICA Y ATEROGÉNESIS

Observaciones clínicas y epidemiológicas sugieren que, junto a los factores de riesgo convencionales, otros mecanismos promueven una arterioesclerosis acelerada en enfermedades inflamatorias como la AR y el LES (81, 82). El exceso de riesgo observado en enfermedades autoinmunes parece ser debido a la inflamación sistémica, directa ó indirectamente a través de sus efectos dañinos sobre la vascularización, de ahí la reciente consideración del concepto de inflamación como factor de riesgo cardiovascular (83). Inflamación, dislipemia, homocisteína, estrés oxidativo, variables trombóticas, resistencia a la insulina y autoantígenos, son algunos de los factores implicados en este proceso.

1).- Inflamación:

La arteriosclerosis está caracterizada por un estado persistente de inflamación de baja intensidad. La inflamación crónica promueve la activación de la inmunidad celular y la disfunción vascular, lo que conlleva una menor elasticidad de los vasos y la formación de placas de ateroma (83). Este concepto de aterogénesis impulsada por la inflamación, se refleja en la composición de las lesiones coronarias inestables, que de

forma similar a la sinovitis inflamatoria, presentan una abundancia de moléculas inflamatorias y células inmunes en su interior que erosiona la capa de colágeno que separa el material ateromatoso de la placa de la sangre (84).

Estudios recientes indican que existe una estrecha relación entre la inflamación y las características morfológicas de la arteriosclerosis carotídea acelerada, que sugieren que las elevaciones en los biomarcadores de inflamación podrían ayudar a predecir la presencia de aterosclerosis (84). Estudios retrospectivos de larga duración han mostrado que niveles elevados de Proteína C reactiva (PCR) son fuertes predictores de enfermedad cardiovascular en la población general (85, 86) y de eventos cardiovasculares en pacientes con síndrome coronario agudo (87).

Por otra parte, la PCR tiene un papel activo en diversos mecanismos que promueven la disfunción endotelial, ya que interactúa con el endotelio y con células inflamatorias y aumenta los niveles de citoquinas pro-inflamatorias, la expresión de moléculas de adhesión, el reclutamiento de células inflamatorias y el estrés oxidativo (88).

2).- Citoquinas:

Las citoquinas liberadas de la membrana sinovial inflamada, principalmente la IL-1, la IL-6 y el TNF- α pueden tener efectos metabólicos sobre tejidos distantes de la articulación como el tejido adiposo, el músculo, el hígado y el endotelio vascular, generando un espectro de cambios protrombóticos (89).

A nivel hepático favorecen la liberación de fibrinógeno y de PCR. Sobre el tejido adiposo favorecen la lipólisis y por tanto la dislipemia. En el músculo esquelético favorecen la resistencia periférica a la insulina. Todos estos efectos favorecen el estrés oxidativo que genera una disfunción a nivel del endotelio y por tanto una aterosclerosis acelerada (90).

Estos efectos pleiotrópicos de las citoquinas pueden generarse a niveles muy bajos, por lo que aún en grados menores de elevación crónica, como es el caso de obesos e individuos con resistencia a la insulina, son perjudiciales (90).

3).- Resistencia a la insulina:

Pacientes con AR y otras enfermedades inflamatorias crónicas han presentado intolerancia a la glucosa. Hay una correlación directa entre el grado de manejo inadecuado de la glucosa y la severidad de la actividad inflamatoria definida por reactantes de fase aguda (91).

Investigadores escandinavos observaron que en pacientes con AR activa el metabolismo inadecuado de la glucosa combinado con hiperinsulinemia estaba estrechamente ligado con la resistencia periférica a la insulina (92). La sensibilidad periférica a la insulina se asoció con la intensidad de la reacción inflamatoria (92).

Aunque es conocido el efecto diabetogénico de los corticosteroides por aumento de la resistencia periférica a la insulina, la terapia con prednisolona mejoró la sensibilidad a la insulina periférica en pacientes con AR debido a su efecto anti-inflamatorio (91, 92). Paolisso *et al* confirmaron la presencia de resistencia a la insulina en la AR y su correlación con el grado de inflamación (93). Dessein y cols también observaron este hecho y revelaron que los reactantes de fase aguda predicen la resistencia a la insulina en la AR (94).

Las citoquinas, particularmente el TNF- α , pueden obstaculizar directamente la asimilación de glucosa mediada por la insulina a nivel del músculo esquelético (90). Además, la IL-6 y el TNF- α pueden estimular la lipólisis adipocitaria conduciendo a un incremento en la liberación de ácidos grasos libres desde tejidos periféricos y a un aumento del ciclo de los ácidos grasos entre el hígado y el tejido adiposo (90).

4).- Estrés oxidativo:

Se cree que la oxidación del LDL es un paso importante en la formación de la placa aterosclerótica. Las citoquinas pro-inflamatorias, como el TNF- α , y el patrón de dislipemia observado en la AR promueven la modificación oxidativa del LDL, debido a la secreción de superóxido por parte de monocitos y células endoteliales. En los pacientes con AR la peroxidación de los lípidos y la actividad global oxidativa están

significativamente incrementadas y en correlación directa con reactantes de fase aguda como la ceruloplasmina (95).

En contraste, las concentraciones séricas de vitamina A y E están significativamente reducidas en estos pacientes (96). Estos niveles bajos de vitaminas A y E junto a la baja concentración de selenio puede conducir a una marcada disminución de la capacidad antioxidante en estos pacientes (96). Las citoquinas pro-inflamatorias pueden producir dislipemia, que promueve la oxidación, y la presencia de este patrón pro-oxidativo puede generar una mayor liberación de citoquinas desde las células endoteliales.

5).- Cambios hemostáticos:

El fibrinógeno, el factor Von Willebrand, el dímero D y el factor activador del plasminógeno se encuentran incrementados en pacientes con AR, incluso en aquellos con enfermedad bien controlada, por lo que presentan una tendencia a la hipercoagulabilidad (97). Todos estos factores protrombóticos se asocian a un aumento del riesgo cardiovascular y de eventos cardiovasculares en la población general. Además muchos de estos pacientes presentan trombocitosis que contribuye a este estado de hipercoagulabilidad (98).

El TNF- α favorece la expresión de factores a nivel de los monocitos y del endotelio que inician la cascada de la coagulación, mientras que la IL-6 incrementa los niveles de fibrinógeno, un reactante de fase aguda (97).

6).- Homocisteína:

La homocisteína es tóxica para el endotelio, aumenta la oxidación del LDL y tiene efectos pro-trombóticos. Clarke *et al* mostraron que la hiperhomocisteinemia es un factor de riesgo independiente para enfermedad cardiovascular (99).

Parece existir una relación entre niveles de homocisteína e inflamación, observándose reducción de los niveles en pacientes con AR tratados con pulsos de

corticoides (100). Los pacientes con AR tienen bajos niveles séricos de vitamina B6 y la elevación de la homocisteína plasmática responde a una sobrecarga de metionina. Chiang *et al* mostraron que los niveles de 5-piridoxal fosfato en pacientes con AR se correlacionaban de forma inversamente proporcional con la VSG, la PCR, el índice de discapacidad, la rigidez matutina y el grado de dolor (101). El aumento de la homocisteína tras una carga de metionina se correlacionaba con los niveles de VSG y PCR, la discapacidad, el grado de dolor y el número de articulaciones inflamadas y tumefactas (101).

El tratamiento con metotrexato reduce los niveles plasmáticos y eritrocitarios de folato, lo que incrementa los niveles de homocisteína reduciendo la actividad de la tetrahidrofolato-reductasa (102). A este respecto se acepta la suplementación con ácido fólico durante el tratamiento a largo plazo con bajas dosis de metotrexato, para prevenir la toxicidad del fármaco y la hiperhomocisteinemia (102).

7).-Disfunción endotelial:

La disfunción endotelial es un evento clave en la aterogénesis apareciendo mucho antes de la formación de una lesión aterosclerótica estructurada. Niveles crónicamente elevados de mediadores inflamatorios contribuyen al daño endotelial jugando papeles clave en todas las fases del proceso aterosclerótico (103).

Bajo la influencia de factores de riesgo cardiovasculares, incluyendo la inflamación, el endotelio expresa moléculas de adhesión (Molécula de adhesión intercelular ó ICAM-1) y moléculas de adhesión a las células vasculares (VCAM-1 y selectina) que promueven la adherencia de los monocitos. La expresión de estas moléculas es inducida por mediadores pro-inflamatorios como el TNF- α , la IL-1 la IL-6 y la PCR (103). Esta respuesta inflamatoria estimula la migración y proliferación de células del músculo liso que se mezclan con el área de inflamación para formar una lesión intermedia. Si esta respuesta no es neutralizada, la pared arterial se engrosa, lo que se compensa con una dilatación gradual, por lo que se mantiene el calibre del vaso (104).

El mantenimiento del proceso inflamatorio produce un incremento de macrófagos y linfocitos, que migran desde la sangre multiplicándose en la lesión, lo que conduce a la liberación de enzimas hidrolíticas, citoquinas, quimiocinas y factores de crecimiento que perpetúan el daño y pueden producir necrosis focal (104).

Este proceso, junto a la formación de tejido fibroso para reparar la lesión, forma una capa fibrosa recubierta por lípidos y tejido necrótico que constituye una lesión avanzada que puede desprenderse (104). Por otra parte se produce una disminución de la disponibilidad de óxido nítrico que tiene una acción protectora al frenar los procesos anteriormente descritos (105).

En la AR la duración y la actividad de la enfermedad están asociadas con aterosclerosis acelerada, lo que se ha demostrado en distintos estudios en los que la prevalencia y severidad de las calcificaciones coronarias estaba aumentada en pacientes con AR establecida, con una duración de la enfermedad mayor e índices aumentados de VSG (106).

Sin embargo, no sólo los pacientes con AR de larga evolución presentan disfunción endotelial. Vaudo *et al* mostraron deterioro de la función endotelial en fases tempranas de la enfermedad en pacientes jóvenes de mediana edad sin factores de riesgo cardiovascular y con poca actividad (107).

En otro estudio con 10 pacientes de reciente diagnóstico, Bergholm *et al* valoraron la función endotelial midiendo la respuesta vasodilatadora a infusiones de acetilcolina en la arteria braquial, comprobando que la respuesta era entre un 37 y un 50% más baja en pacientes con AR que en controles (108).

González-Juanatey *et al* determinaron la vasodilatación post-isquemia en el flujo de la arteria braquial en pacientes con AR de Lugo, comprobando que existía una disfunción independiente del sexo y de la severidad del daño radiológico y que los pacientes tratados con metotrexate a largo plazo sin evidencia clínica de complicaciones cardiovasculares tenían una menor vasodilatación dependiente del flujo comparados con controles (109).

En una serie de 98 pacientes, Roman *et al* observaron una mayor prevalencia de aterosclerosis preclínica (medida a través de ultrasonografía carotídea) en comparación con el grupo control, relacionada con la edad, la HTA y el uso de biológicos (como posible marcador de severidad de la enfermedad) (110).

Pasceri *et al* sugirieron un mayor papel directo de la PCR en la presencia de enfermedad cardiovascular demostrando la presencia de ICAM-1 en las células endoteliales inducida por la PCR (83).

Dessein observó que los marcadores de disfunción endotelial (VCAM-1, ICAM-1 y la molécula de adhesión endotelial leucocitaria ó ELAM-1) así como la IL-6 y el TNF α eran mayores en pacientes que en controles. Los niveles de VCAM-1 se asociaron con incremento del grosor de la íntima carotídea y con la presencia de placas (111).

En otro estudio con pacientes con enfermedad de larga evolución, entre 19 y 23 años, se encontró relación entre los niveles de lípidos y de moléculas de adhesión y la presencia de aterosclerosis. El aumento del grosor de la íntima de la arteria carótida se relacionó con la AR per se, y la duración de la enfermedad con la posibilidad de predecir la presencia de placas severas de ateroma (112).

8).- Influencias genéticas:

Diversos estudios sugieren que los polimorfismos del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH) condicionan la expresión de diferentes moléculas en relación a él que podrían estar potencialmente asociadas con mayor susceptibilidad a enfermedades inflamatorias (113).

González-Gay *et al* observaron la influencia de los alelos del HLA-DRB1, principalmente del HLA-DRB1*0404 en la disfunción endotelial en un grupo de pacientes con AR (114). Swanberg y cols describieron una serie de polimorfismos funcionales en relación al CMH que están asociadas con una mayor susceptibilidad a padecer AR, infarto de miocardio y esclerosis múltiple (115).

9).- Balance linfocitario:

En pacientes con AR se ha demostrado una población ampliada de células T tipo CD4⁺CD28⁻, que se ha asociado con la presencia de manifestaciones extra-articulares,

particularmente con vasculitis (116). Estas células T activadas también están presentes en placas ateroscleróticas. Liuzzo *et al* encontraron niveles inusuales de esta subpoblación en aproximadamente un 65% de pacientes con angina inestable, pero no en aquellos con angina estable (117).

Estas células pueden dañar el endotelio al producir un desbalance entre la respuesta Th1 y Th2. En un estudio se observó que pacientes con AR y expansión persistente CD4⁺CD28⁻ presentaban mayor índice de cambios ateroscleróticos preclínicos, incluyendo disfunción endotelial y aterosclerosis carotídea, comparados con los que no la tenían (118).

10).-Vasculogénesis anormal:

Las células progenitoras endoteliales (EPCs) son liberadas desde la médula ósea durante el daño vascular agudo para reparar el endotelio. Diferentes estudios de dos grupos independientes sugieren que el número de EPCs está disminuido en pacientes con AR y que sus funciones están mermadas (119, 120). Potencialmente este fenómeno puede contribuir a aterosclerosis ya que diferentes estudios correlacionan EPCs anormales con marcadores de disfunción endotelial en pacientes con AR (121).

Ablin *et al* informaron de un caso en el que una única dosis de infliximab aumentó de forma significativa el número de estas células y mejoró su función (122). Además estas células pueden contribuir a la neovascularización de la sinovial reumatoide.

ARTRITIS REUMATOIDE Y RIESGO CARDIOVASCULAR

-MORBI-MORTALIDAD EN LA ARTRITIS REUMATOIDE: ASPECTOS GENERALES

-MORBILIDAD EN LA AR

La posibilidad de padecer patologías mayores, que no son parte del proceso de la artritis per se, pero se asocian de manera importante con ella, se ve incrementada en los enfermos con AR.

La AR es una enfermedad crónico-degenerativa, incurable, de curso clínico prolongado, habitualmente con exacerbaciones y remisiones, lo que dificulta el estudio de la morbilidad. En ocasiones se carece de instrumentos de medición adecuados que permitan discernir las enfermedades mórbidas relacionadas con la AR de las que no lo son. Aún con los inconvenientes que tienden a subestimar el problema, se reconoce que la AR cursa con un mayor número de enfermedades asociadas cuando los enfermos se comparan con población sana de la misma edad y sexo, y más aún, cuando se comparan con pacientes que padecen otros reumatismos crónicos (123).

Un estudio realizado en pacientes alemanes con AR reveló la presencia de al menos una comorbilidad en el 27% de ellos. En series de pacientes con enfermedad de larga evolución, 80% de los pacientes tenían al menos una comorbilidad significativa asociada (124). La odds ratio relativa para la presencia de estas condiciones en los pacientes con AR fue de 3 a 5 veces mayor que en la población general sin artritis (125).

Esta morbilidad tiene una influencia negativa en la condición física y psicosocial de los pacientes y puede ser un factor importante que explique el mayor índice de mortalidad de la enfermedad, puesto que generalmente está infratratada (126). Por eso el manejo de estas patologías en el contexto de la AR requieren a menudo una aproximación diferente de las recomendaciones prácticas estándar.

La morbilidad en enfermos con AR condiciona un mayor número de visitas a sus médicos de cabecera ó reumatólogos, así como un aumento de los ingresos hospitalarios por distintos motivos. En consecuencia aumenta el consumo de recursos de salud, que se ha demostrado superior al de enfermos con otros padecimientos reumáticos, concretamente artrosis, lumbalgia y tendinitis (127).

Otros aspectos de la morbilidad que no son propiamente enfermedades asociadas, pero que tienen gran repercusión en la calidad de vida de los pacientes y en sus actividades socio-laborales, incluyen la limitación en las actividades cotidianas mayores y en las tareas habituales.

En parte, como consecuencia de todo lo anterior, los costes, tanto directos como indirectos, generados por la AR son considerablemente altos. La contribución de los diferentes factores a la generación del costo directo total es muy variable, pero el principal parámetro lo constituyen los ingresos hospitalarios (128); estos ingresos, aunque afectan a un número relativamente bajo de pacientes, elevan considerablemente el gasto y suponen entre el 22% y el 69% del costo directo total, según los diferentes estudios (128, 129).

En una cohorte de pacientes españoles en las que se evaluaron los recursos que utilizan durante un año los pacientes atendidos en Unidades de Reumatología del sistema sanitario público, se comprobó que los recursos más utilizados fueron los médicos: el 100% realizó alguna visita médica, con una mediana de 4 visitas al reumatólogo, y el 99% tomó algún medicamento (130). El 100% se realizó alguna prueba de laboratorio, el 59% exploraciones radiológicas, y el 32% tuvo algún ingreso

hospitalario, 75% de los cuales fueron no quirúrgicos. Los recursos directos no médicos más utilizados fueron las comidas fuera de casa y las ayudas en casa por personal no sanitario. El 16% de los pacientes presentaron alguna discapacidad laboral (130).

La magnitud de los costes indirectos también es muy elevada, superando claramente a los directos y resultando superiores a los de poblaciones similares pero sin AR (130).

Las enfermedades que frecuentemente se asocian a la AR son: enfermedad tiroidea, diabetes mellitus insulino-dependiente y otras enfermedades autoinmunes, arteriosclerosis en todas sus formas de expresión, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad ácido-péptica, obesidad, osteoporosis, infecciones, neoplasias e HTA (131). Wolfe *et al* recogieron las comorbilidades más frecuentes en una población de 18.256 pacientes señalando como las más frecuentes HTA, depresión, patología nefro-urológica, patología gastrointestinal, afectación tiroidea, cáncer y alteraciones del metabolismo óseo (132).

1).- Morbilidad cardiovascular

Numerosos estudios han puesto de manifiesto una elevada incidencia de morbilidad cardiovascular en la AR. En una serie de 606 pacientes con AR seguidos desde 1979 hasta 1994, 194 (34%) tuvieron uno ó más eventos cardiovasculares durante el período de seguimiento, siendo los más frecuentes infarto de miocardio (53%), accidentes cerebrovasculares, incluyendo los isquémicos transitorios (30%), trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar (13%) (133). También se ha constatado un incremento en el riesgo de padecer insuficiencia cardíaca congestiva cuando se compara con pacientes con osteoartritis (133).

2).- Patología pulmonar

Ligada con la morbilidad cardiovascular se encuentra la patología pulmonar. El riesgo de padecer enfermedad pulmonar obstructiva crónica en pacientes con AR,

cuando se compara con pacientes con artrosis, fue de 2,33. Se sabe que la patología pulmonar asociada a la AR se presenta en algún momento de la enfermedad con una frecuencia del 29% en pacientes asintomáticos y llega al 69% en pacientes con síntomas (134).

La enfermedad pulmonar ocasiona un 18% de la mortalidad en los enfermos con AR y es causa de elevada morbilidad. Basta señalar que la primera causa de infección en enfermos con AR son las neumonías (131). Es difícil desligar la patología pulmonar asociada a la AR de la producida por medicamentos, infección, tabaco, e inclusive la asociada a enfermedades malignas. Sin duda, todas ellas contribuyen a la especial labilidad pulmonar del enfermo con AR, sobre todo en individuos con enfermedad de larga evolución.

3).- Enfermedad péptica

Los pacientes con AR presentan un riesgo elevado de enfermedad péptica, derivado fundamentalmente del consumo habitual de fármacos anti-inflamatorios no esteroideos y también del frecuente uso concomitante de corticoides (135). En la serie de Gabriel y cols. el riesgo relativo de úlcera péptica en pacientes con AR comparado con controles fue de 1.92, mientras que el riesgo de enfermedad hepática no fue significativamente diferente (135).

4).- Osteoporosis

Un tema de gran importancia dentro de las patologías asociadas a la AR es el de la osteoporosis. Se reconoce que el padecer AR se asocia a una disminución de la densidad mineral ósea, y que esta pérdida es directamente proporcional a la edad del paciente, la duración de la artritis, un peor estado funcional, y el uso de corticoides; el consumo de alcohol y de tabaco también juegan un papel importante (136). El riesgo de fractura de cadera se incrementa en los pacientes con AR (2,1 con un IC 95% de 1,0-4,7) y se eleva a 2,7 en aquellos tratados con esteroides (137). Los enfermos con AR

que recibieron una dosis de prednisona mayor de 30 mg tenían una frecuencia de fracturas de 53% y de osteopenia de 78% (137).

5).- Cáncer

En diversos trabajos se describe una incidencia de cáncer en pacientes con AR ligeramente superior a la esperada. Sin embargo, cuando se analizan separadamente los diferentes tipos de tumores, se observa un incremento de riesgo para neoplasias del sistema linfático, sin que se constate un claro aumento del riesgo para otro tipo de tumores (138).

En general, se reconoce un aumento de la frecuencia de linfoma no Hodgkin y de leucemias. Este riesgo parece ser independiente de los tratamientos utilizados, y en algunos estudios se ha relacionado con enfermedad severa con elevada actividad inflamatoria (139).

6).-Infecciones

La frecuencia de infecciones se ha estimado en 0,17 por paciente/año, con un riesgo relativo de 1,52 (1,04- 2,22). En diversas series, las infecciones predominantes son las de vías respiratorias superiores (otitis, sinusitis, faringitis, amigdalitis y laringitis), vías aéreas inferiores (bronquitis y neumonía), infecciones de la piel y tejidos blandos, infecciones de las vías urinarias, herpes zóster, gastroenteritis, infecciones de herida quirúrgica, y en algunos casos, infecciones poco habituales por agentes oportunistas, algunas de las cuales pueden ser fatales (140).

Entre los factores que se asocian con un mayor riesgo de infección se encuentran la mayor duración de la artritis, presencia de comorbilidad y manifestaciones extra-articulares, y empleo de esteroides y metotrexato.

7).- Otras patologías

La frecuencia de otras morbilidades en sujetos con AR puede considerarse elevada: diabetes mellitus 16%, obesidad 13% (definida por un índice de masa corporal superior al 30%), HTA 10%, hipotiroidismo 8% e insuficiencia renal 3%. (131). A estas frecuencias de morbilidad se añaden la alta prevalencia de depresión y otros trastornos mentales con que cursan estos pacientes, así como la toxicidad inducida por fármacos.

-MORTALIDAD EN LA AR:

Desde los años 50 los estudios clínicos han mostrado un incremento de la mortalidad en pacientes diagnosticados de AR, con un riesgo comparado con la población general entre 1,1 y 3,0 (141). En una cohorte reclutada entre 1965 y 1978 y seguida hasta 1990, se observó que el riesgo de morir era de dos a tres veces mayor en pacientes con AR que en sujetos de la población general sin AR de la misma edad y sexo. En una revisión realizada por Ward, se observa que las Razones de Mortalidad Estandarizada (RME) indican un exceso de mortalidad en casi todos los estudios. De forma interesante, los estudios basados en cohortes incipientes tienden a informar RMEs menores que aquellos basados en cohortes prevalentes, indicando que el diseño de los estudios de mortalidad puede ser un factor condicionante de su resultado (142).

Los diferentes estudios muestran además una reducción de la esperanza de vida en relación a la población general (124, 141, 143). Algunos de ellos concluyen que los pacientes con AR fallecen de media entre 10 y 15 años antes de lo que sería esperado basándose en otras características. Esta muerte prematura no se debe a la enfermedad en sí misma, sino que es el resultado de condiciones médicas coexistentes que afectan comúnmente a la población general (141).

El análisis de las causas de muerte en enfermos con AR es difícil debido a las diferencias entre los enfermos que provienen de centros de atención primaria, de centros

de referencia o de tercer nivel, e inclusive de los hospitalizados. También existen diferencias si los casos se analizan en series de autopsias o de individuos hospitalizados (sesgo de selección). Por otro lado la información de los Certificados de Defunción no es veraz, ya que en ellos se omite el diagnóstico de AR entre un 50 y un 70% de los casos.

La patología relacionada con la artritis reumatoide es la principal causa de mortalidad e incluye:

-Mortalidad cardiovascular: de acuerdo con numerosos estudios (144, 145, 146), las enfermedades cardiovasculares constituyen la primera causa de muerte en pacientes con AR, llegando a suponer en algunos trabajos más de la mitad del total de las muertes.

-Infecciones graves, ya sea por patógenos comunes ó por oportunistas, en estrecha relación con el tratamiento inmunosupresor y el empleo de esteroides. La neumonía es la infección que causa mayor número de muertes. En general, las infecciones constituyen la segunda causa de mortalidad más frecuente en la AR (140).

-Neoplasias malignas: Los resultados de los estudios de mortalidad son contradictorios, y en general, no parece demostrado un exceso de mortalidad por neoplasias en la AR en relación a la población general (138).

-Patología gastrointestinal: principalmente la hemorragia digestiva alta por enfermedad erosiva ó ulcerosa y perforación gastro-intestinal asociadas al consumo de AINEs (135).

-Patologías renales: Insuficiencia renal y nefritis intersticial se observan como causa de muerte en las listas de mortalidad de la AR (131).

Estas causas específicas de mortalidad relacionadas con la AR coinciden en la mayoría de los estudios. En una serie de cohortes por Doran *et al* (147), las causas más frecuentes de muerte prematura en pacientes con AR fueron enfermedad cardiovascular (37,4%), infecciones (15,2%), neoplasias malignas (9,4%) y enfermedad cerebrovascular (9,4%).

Thomas *et al* (141) estudiaron las causas específicas de mortalidad en una cohorte de pacientes seguidos durante 20 años. El estudio mostró un incremento de la mortalidad en conjunto de los pacientes con AR. Estos fallecían de causas similares a la población general, pero prematuramente. Las causas específicas de mortalidad con un mayor riesgo para los pacientes con AR incluyeron cáncer de pulmón, neoplasias hematológicas, enfermedad coronaria, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y fallo renal.

Igualmente Young *et al* (134) observaron en una cohorte de pacientes seguida durante 18 años, un aumento de la mortalidad principalmente en los 7 primeros años de evolución. En esta cohorte el exceso de mortalidad se observó en enfermedad cardiovascular (31%), fibrosis pulmonar (4%) y linfoma (2,3%).

Carmona *et al* analizaron las causas de mortalidad en la cohorte EMECAR (148), que recoge, de forma prospectiva (1999-2005), la expresión clínica, la actividad, la progresión de la enfermedad y la comorbilidad de 789 pacientes seguidos periódicamente a través de un protocolo estructurado. Durante el tiempo de seguimiento fallecieron 75 pacientes, aunque la mortalidad esperada era sólo de 50. Las principales causas fueron: enfermedad cardiovascular, infección y cáncer.

Durante el mismo período se revisó la mortalidad de otra cohorte española, la cohorte BIOBADASER (148), que recoge las incidencias de pacientes tratados con biológicos desde febrero de 2000. En esta cohorte las principales causas de mortalidad fueron infecciones, enfermedad cardiovascular y cáncer. El hecho de que en esta cohorte la infección sea la primera causa de muerte se explica por la inmunosupresión secundaria al tratamiento con anti-TNF.

La AR *per se* es causa de menor número de muertes. Algunos estudios de mortalidad en la AR basados en registros de mortalidad y en series de autopsias de centros hospitalarios, señalan que sólo un 5% de las muertes en los pacientes con AR

son atribuibles únicamente a la enfermedad en sí misma (124), siendo las principales causas:

- Fibrosis pulmonar y pulmón reumatoide.
- Vasculitis reumatoide.
- Muerte súbita por presencia de nódulos reumatoides en el sistema de conducción y bloqueo A-V completo.
- Glomerulonefritis rápidamente progresiva en el contexto de nefritis por inmunocomplejos.
- Amiloidosis.
- Subluxación atlo-axoidea.

Los factores de riesgo observados de forma consistente para la mortalidad global en pacientes con AR son: disminución de la funcionalidad física en relación al Health Assessment Questionnaire (HAQ) y otras medidas, comorbilidad, enfermedad extra-articular, seropositividad para el factor reumatoide, y en algunos estudios, el número de articulaciones tumefactas y los reactantes de fase aguda (149, 150, 151, 152).

Pincus *et al* (153) observaron en una cohorte de pacientes seguida durante 10 años que la discapacidad funcional y el bajo nivel educativo eran factores significativamente predictores de mortalidad prematura, aunque el seguimiento de estos pacientes es previo al uso generalizado de Fármacos Modificadores de la Enfermedad (FAME).

Igualmente Yelin *et al* (154) observaron que un estatus funcional inicial pobre y un deterioro en la capacidad funcional incrementaban significativamente el riesgo de muerte entre estos pacientes.

En un estudio sobre la población con AR en Malmö, Book *et al* encontraron que el índice de Steinbroker, el de Larsen, la comorbilidad cardiovascular, el uso de corticoides, la Velocidad de Sedimentación Globular (VSG), y la valoración global de la actividad de la enfermedad por el paciente y el médico eran predictores significativos de mortalidad (155). Sin embargo el factor reumatoide, el índice de Ritchie y el uso de FAME no lo eran.

Los marcadores de severidad de la enfermedad también se han relacionado con el aumento de la mortalidad, como se recoge en un estudio realizado por Navarro-Cano *et al*, en el que se observó una relación entre mortalidad y severidad independiente de la comorbilidad (126).

- MORBI-MORTALIDAD CARDIOVASCULAR Y AR.

Estudios realizados en 1962 ya ponían de manifiesto una elevada incidencia de enfermedad cardiovascular en pacientes con AR comparados con controles, que ha sido constatada posteriormente por diversos investigadores (144, 145, 146).

El hecho de que la mayoría de los estudios demuestren que la mortalidad cardiovascular es el doble en pacientes con AR hizo que algunos investigadores sugirieran que se debía a vasculitis (156). Sin embargo, la vasculitis conduciría a aterosclerosis con una distribución limitada, es muy raro que afecte a las arterias coronarias y no está presente en la mayoría de los pacientes que presentan eventos cardiovasculares.

Aunque los factores de riesgo clásicos (edad, sexo, dislipemia, tabaquismo, obesidad, diabetes, historia familiar de enfermedad cardiovascular, síndrome metabólico, enfermedad renal crónica, hipotiroidismo...), se han implicado en la génesis de patología cardiovascular en los pacientes con AR, no parecen ser suficientes para explicarla (157), por lo que entran en juego factores de riesgo no tradicionales como: inflamación sistémica (PCR), la VSG, conteo de linfocitos y polimorfonucleares, IL-6, severidad de la enfermedad (destrucción articular, índices radiológicos, manifestaciones extra-articulares), duración de la enfermedad, discapacidad (HAQ), inmunidad humoral (factor reumatoide), agentes anti-reumáticos (no uso de metotrexato y/o anti-TNF, uso de glucocorticoides), hipofibrinólisis, linfocitos T CD4⁺CD28^{null}, HLA DRB1*0404 y reducción en el número y en la función de células endoteliales progenitoras (158, 159).

La enfermedad cardiovascular es una de las causas más frecuentes de muerte prematura en los pacientes con AR (160). Este hecho sugiere un aumento significativo del riesgo de enfermedad cardiovascular temprana en estos pacientes (124). En algunos estudios este tipo de patología constituye el 29% de la comorbilidad asociada a la AR, como se ha señalado previamente.

Los pacientes con AR tienen un riesgo significativamente elevado de enfermedad coronaria cuando se compara con sujetos sin AR (161). Se ha observado

que es más probable que presenten infarto agudo de miocardio (IAM) silente y muerte súbita (145, 162), y que refieren síntomas con menor frecuencia (162).

La frecuencia de enfermedad coronaria multivaso (163) y de los eventos isquémicos y de muerte tras un síndrome coronario agudo también está incrementada (159). El riesgo de padecer insuficiencia cardíaca es dos veces mayor que en la población sin artritis (164), y parece incrementarse tempranamente tras el debút de la enfermedad (165).

La ratio de eventos cardiovasculares entre sujetos con AR es mayor en pacientes adultos jóvenes y en aquellos sin episodios conocidos previos (166), aunque en términos absolutos, la diferencia en los índices de eventos es mayor en adultos de mayor edad (167). Los pacientes con AR experimentaron aproximadamente el doble de riesgo para IAM e ictus y un 30% de incremento en muerte por causa cardiovascular (168).

Watson *et al* recogieron ratios de 1,6 y 1,4 para la incidencia de IAM y eventos cerebrovasculares, respectivamente, en pacientes con AR en una encuesta a 9.093 pacientes con AR y a 2.479 con osteoartritis. Se detectó una mayor prevalencia de IAM, insuficiencia cardíaca e ictus entre los pacientes con AR, con una probabilidad entre un 30 y un 60% mayor de sufrir un evento de este tipo que los pacientes con osteoartritis. La incidencia de mortalidad vascular fue de 1,5 entre los pacientes con AR en relación a los que no la padecían (169).

En el Nurses' Health Study, realizado en mujeres, el riesgo relativo ajustado de IAM en mujeres con AR comparado aquellas sin AR fue de 2,0. Las mujeres con al menos 10 años de evolución de la enfermedad tuvieron un riesgo de IAM de 3,10 (170).

En la cohorte EMECAR, Carmona *et al* observaron que la cardiopatía isquémica y la enfermedad cerebrovascular eran más frecuentes en hombres, mientras que la insuficiencia cardíaca lo era en mujeres. En cuanto a los factores de riesgo, los mismos autores observaron una mayor prevalencia de HTA y obesidad en mujeres, mientras que en los hombres era el tabaquismo y la diabetes mellitus lo que determinaba el perfil cardiovascular. La edad, el sexo y la HTA fueron factores de riesgo significativos en relación al riesgo de padecer cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca y enfermedad cerebrovascular (171).

Aunque el aumento de la mortalidad cardiovascular en la AR se ha atribuido fundamentalmente a la cardiopatía isquémica, los pacientes con AR presentan una

arteriosclerosis acelerada que no sólo afecta a las arterias coronarias, sino que la afección vascular es prácticamente general. Diversos estudios han mostrado un aumento de la rigidez arterial (172) y de la resistencia vascular y un mayor riesgo para todas las formas de enfermedad vascular no cardíaca (infarto hemorrágico, accidente isquémico transitorio, amaurosis fugaz, aneurisma aórtico, estenosis de la arteria renal, enfermedad vascular periférica, arteriosclerosis obliterante, tromboembolismo arterial, trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar) (173). También se ha demostrado un aumento en la frecuencia de obstrucción vascular distal y rigidez vascular en arterias periféricas de pacientes con AR (174, 175), especialmente en pacientes con enfermedad más evolucionada, lo que indica una relación entre el proceso inflamatorio y su intensidad con el daño vascular.

Además pueden experimentar eventos cardiovasculares por una mínima arterosclerosis. Maradit-Kramer *et al* observaron que el riesgo de enfermedad coronaria precede al diagnóstico de AR basado en los criterios del American College of Rheumatology (ACR) y no puede ser explicado por un aumento de los factores de riesgo clásicos en estos pacientes (145). En este sentido se ha demostrado que hay signos de inflamación sistémica y alteraciones serológicas (autoanticuerpos) años antes del desarrollo de una clínica florida de artritis. (158).

Respecto a la mortalidad cardiovascular, es responsable aproximadamente de la mitad del exceso de mortalidad en la AR (162). En los resultados obtenidos del UK General Practice Research Database, se observó un índice de mortalidad cardiovascular de 1,5 en pacientes con AR comparados con los pacientes sin artritis (169). Este hecho se confirma en un estudio sobre causas de mortalidad en mujeres finlandesas, en el que se constató un 34% de exceso de mortalidad debido a causas cardiovasculares en el subgrupo de pacientes con AR (124).

Wolfe *et al* (176) observaron una tasa estandarizada de mortalidad para mortalidad cardiovascular de 2.2 entre pacientes con AR. El exceso de mortalidad fue atribuible a causas cardiovasculares en un 40% de los pacientes estudiados por este autor y en un 34% de los pacientes estudiados por Symmons (177).

Algunos estudios apuntan a que el riesgo de muerte por IAM en pacientes con AR ha disminuido a lo largo del tiempo, independientemente del sexo, edad, raza y

duración de la enfermedad, sugiriendo que esta posible mejora se debe a una mejoría en la atención a estos pacientes (178)

La presencia de síntomas parece infraestimar seriamente la incidencia de isquemia miocárdica en estos pacientes. Estudios ecocardiográficos del corazón en la AR revelan evidencia de movimiento anormal de la válvula mitral. Técnicas más sofisticadas han establecido una elevada frecuencia de disfunción ventricular que se cree relacionada con la isquemia miocárdica, en más de la mitad de un grupo no seleccionado de pacientes con AR (179)

Todo lo anterior refleja que los pacientes con AR tienen una esperanza de vida reducida y un exceso de mortalidad cardiovascular, lo que sugiere que el número de casos fatales es mayor que en la población general o que a menudo pasan desapercibidos antes del evento fatal (180).

Es posible que los pacientes con AR mueran con mayor frecuencia durante ó inmediatamente después del primer ingreso por causa cardiovascular. Van Doormun y cols (181), valoraron en una cohorte de pacientes australianos los fallecimientos en general y por evento cardiovascular (incluyendo IAM, angor, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, cardiomiopatía, arritmias, edema pulmonar, ictus, tromboembolismo y paro cardíaco). Los pacientes con AR presentaban un aumento sustancial en el riesgo de padecer eventos fatales a los 30 días de padecer un IAM .

Como se ha comentado anteriormente, es posible que pacientes con AR sufran menos dolor ó interpreten el dolor anginoso de una forma distinta, atribuyéndolo a causas musculoesqueléticas ó puede ser que tengan una disminución de la percepción del dolor e hiposensibilidad a la isquemia miocárdica, como ocurre con los pacientes con diabetes mellitus. Posibles explicaciones son que los pacientes con AR activa o aquellos con daño estructural articular sean físicamente menos activos y por tanto es menos probable que se produzca suficiente demanda en el corazón para provocar angina, o que el uso de AINES, glucocorticoides o FAMEs alteren la percepción del dolor. Todo lo anterior provocaría que la solicitud de atención médica y el diagnóstico tras un evento isquémico agudo pueda verse retrasada en pacientes con AR (182).

Después de 10 años, así como después de todo el seguimiento tras un IAM, los pacientes con AR tienen un mayor número de casos fatales que los controles, a pesar del mismo tratamiento y los mismos cuidados (183, 184), indicando que los factores

relacionados con la AR *per se* son importantes para la supervivencia. Una mejoría de la supervivencia, en conjunto y tras un evento cardiovascular, se ha observado tras el tratamiento con FAME (184).

Respecto al tratamiento, puede que en los pacientes con AR sea diferente del administrado a pacientes no AR tras un evento cardiovascular agudo. Es plausible que se dude en recetar más tratamiento a pacientes que ya llevan FAME y/ó AINES.

Se ha observado un tratamiento insuficiente de los factores de riesgo cardiovasculares tradicionales en pacientes con AR (161). Además se ha constatado un incumplimiento terapéutico en pacientes que reciben medicación para una enfermedad cardiovascular (185). Sólo el 50% de los pacientes con cardiopatía isquémica que habían sido sometidos a una angiografía continuaba con el tratamiento pautado al alta hospitalaria tras un año de seguimiento, y esto era especialmente relevante para pacientes polimedificados.

También se ha observado menor frecuencia en la aplicación de tratamientos invasivos (181). Podría deberse a que estos pacientes toleren menos el procedimiento ó presenten contraindicaciones para el mismo, ya que el proceso inflamatorio puede promover ruptura múltiple de la placa, aumentar el riesgo de re-estenosis y exacerbar el remodelado ventricular.

Un estudio británico recogió que en los pacientes con AR e IAM era menos probable recibir tratamiento trombolítico en comparación con el grupo de pacientes no reumáticos (184).

Parece que la angiografía en pacientes con AR revela un patrón diferente de enfermedad coronaria que puede no ser tratable mediante angioplastia, como la enfermedad difusa multivaso. En un estudio de casos y controles que comparaba arteriografías coronarias de pacientes con AR con las de otros sin AR pero con un perfil de riesgo cardiovascular convencional similar, las lesiones coronarias eran más difusas en los pacientes con AR (186). Van Doormun *et al* observaron que estos pacientes, después de ajustar por comorbilidades y factores de confusión, eran tratados con angioplastia tras un IAM en la mitad de ocasiones que los pacientes sin AR (181).

Los principales factores predictores de evento cardiovascular observados en relación con la AR son: el aumento de la VSG y de la PCR, el número de articulaciones tumefactas y la actividad sostenida de la enfermedad (168, 187).

En un estudio sobre pacientes franceses con AR (188), los factores de riesgo observados para la mortalidad incluyeron la severidad de la enfermedad (discapacidad funcional marcada), factor reumatoide positivo, sexo masculino y presencia de comorbilidad. Los factores asociados de forma independiente con los episodios cardiovasculares fueron: edad avanzada, sexo masculino, HTA e hipercolesterolemia. Los eventos cardiovasculares observados fueron inusualmente severos.

Chung *et al* aplicaron el índice de riesgo cardiovascular de Framingham a pacientes con AR. Este índice estima el riesgo de desarrollar enfermedad coronaria en 10 años en relación a factores de riesgo clásicos. Los pacientes con AR de larga evolución presentaron mayor riesgo cardiovascular a 10 años comparados con los pacientes de aparición reciente de la enfermedad y con los controles (189).

-FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR CLASICOS Y ARTRITIS REUMATOIDE

Hipertensión, diabetes mellitus, sexo masculino, edad avanzada, tabaquismo, obesidad e hiperlipidemia han sido reconocidos desde hace tiempo como importantes determinantes de una mayor susceptibilidad de riesgo cardiovascular. Con la excepción del tabaquismo, que se asocia tanto con el debút como con la severidad de la AR (34), no parece existir en conjunto un incremento en la frecuencia de otros factores de riesgo cardiovascular en comparación con la población general (146).

Por otra parte, el incremento en la mortalidad cardiovascular en la AR no parece explicarse únicamente por los factores de riesgo cardiovascular clásicos (157).

1).- Hipertensión arterial (HTA)

En un estudio poblacional, McEnggart *et al* observaron que la presión sanguínea diastólica era más alta en pacientes con AR que en controles (97). Del Rincón y colaboradores también observaron mayor presión arterial en sus series en comparación con los controles de la población general (157).

En un estudio cruzado que incluía a 508 hombres sanos, Chae *et al* evaluaron la asociación entre presión arterial y concentraciones basales en plasma de dos marcadores inflamatorios, la molécula de adhesión intercelular 1 (sICAM-1) y la IL-6. Un incremento de la tensión arterial sistólica y de la presión arterial media se asoció significativamente con los niveles de sICAM-1. Todas las mediciones de tensión arterial, incluyendo la diastólica, se asociaron de forma significativa con los niveles de IL-6 (190).

Esta observación sugiere que la inflamación estimula la hipertensión y por tanto contribuye a una arteriosclerosis acelerada, ya que la hipertensión tiene acciones pro-inflamatorias, aumentando la producción de peróxido de hidrógeno y de radicales libres,

como el anión superóxido y los radicales hidroxilo, en el plasma. Estas sustancias reducen la formación de ácido nítrico por el endotelio e incrementan la adhesión leucocitaria y la resistencia periférica.

2).- Tabaquismo

El tabaquismo se ha asociado con un incremento de la mortalidad y es un factor de riesgo dosis-dependiente para la arteriosclerosis. Como se ha señalado previamente, diversos estudios sugieren que el tabaquismo es un factor de riesgo medioambiental para el desarrollo de AR (33, 34).

3).- Índice de Masa Corporal (IMC)

La obesidad es un factor de riesgo para enfermedad coronaria y para la mortalidad en la población general y puede contribuir potencialmente al incremento de la incidencia de complicaciones cardiovasculares observadas en la AR. Sin embargo, pacientes con AR activa presentan a menudo una pérdida de masa corporal, conocida como caquexia reumatoide, que predomina en la musculatura pero que también puede comprometer a las vísceras y al sistema inmune (191).

En un estudio retrospectivo, Kremers y colaboradores compararon los patrones de IMC y su efecto en la mortalidad cardiovascular en una cohorte basada en la incidencia poblacional de la AR en Rochester, con otra de controles sin AR emparejados por sexo y edad. Sus resultados mostraron que un IMC bajo ($<20 \text{ Kg/m}^2$) era un predictor de mortalidad cardiovascular aumentada en pacientes con AR, después de ajustar según la historia personal de patología cardíaca, tabaquismo, diabetes mellitus y neoplasias malignas (192).

Otro mecanismo adicional de riesgo cardiovascular aumentado en pacientes con AR puede ser la inactividad y el estilo de vida sedentario debido al deterioro funcional que puede conllevar la enfermedad y que puede predisponerlos más a arteriosclerosis.

4).- Dislipemia

Los mecanismos asociados con aterogénesis en la AR están mediados por citoquinas pro-inflamatorias como la IL-6 y el TNF- α , que actúan en el tejido adiposo para incrementar la liberación de ácidos grasos libres (AGL). También actúan en el hígado incrementando los AGL y la síntesis de triglicéridos y en el endotelio vascular disminuyendo la actividad de la lipoproteínlipasa, que es la principal enzima catabólica de los lípidos ricos en triglicéridos (90).

Los niveles elevados de triglicéridos reducen el colesterol HDL en virtud del intercambio de lípidos neutros, y este mismo proceso promueve la síntesis de LDL colesterol. El colesterol LDL, las partículas ricas en triglicéridos y la elevación de los AGL son proaterogénicos, mientras que los niveles bajos de HDL colesterol son un fuerte predictor de eventos cardiovasculares (91, 92).

Aunque los resultados sobre las investigaciones que examinan el papel de la dislipemia en la AR son en algunas ocasiones contradictorios, sugieren que los niveles de lípidos oscilan según la duración o la severidad de la enfermedad (193, 194).

En AR severa y activa, los pacientes presentaban niveles significativamente bajos de colesterol total, HDL y LDL, hallazgos que pueden asociarse con la relativa malnutrición y caquexia observada en los pacientes con AR avanzada (146).

Como contraste, los pacientes con AR precoz no tratada muestran disminuciones significativas en el HDL colesterol con elevaciones concomitantes en el LDL colesterol y en la relación colesterol total/ HDL (146).

El uso de tratamientos anti-inflamatorios (FAMES con ó sin bajas dosis de prednisona) en pacientes previamente no tratados se ha asociado con mejorías sustanciales en los valores de las lipoproteínas séricas, incluyendo incrementos significativos de la apolipoproteína A1 y del HDL y disminución del índice LDL/HDL (195). El impacto del beneficio de los tratamientos anti-inflamatorios parece ser más pronunciado en los pacientes que obtienen una mejoría clínica en términos de actividad (principalmente respecto a la VSG y la PCR), sugiriendo que la dislipemia puede representar un camino común entre la inflamación y la enfermedad cardiovascular precoz en el curso de la AR.

-PARÁMETROS DE LA ENFERMEDAD Y RIESGO CARDIOVASCULAR

Los predictores de mortalidad en la AR incluyen las medidas de discapacidad, los signos de actividad de la enfermedad y de daño articular, la positividad para el factor reumatoide y las manifestaciones extra-articulares severas (149, 150, 151, 152). Estos parámetros también se han relacionado con el riesgo cardiovascular en los pacientes con AR (196).

Niveles sistémicos de mediadores inflamatorios como la PCR han sido asociados con el riesgo cardiovascular en la población general (85, 86). Estudios clínicos y epidemiológicos han demostrado una relación fuerte y consistente entre marcadores de inflamación y riesgo de futuros eventos cardiovasculares (87).

El más fiable de todos los marcadores inflamatorios y lipídicos en predecir el riesgo de eventos cardiovasculares es la PCR. Los estudios epidemiológicos han establecido que el nivel de PCR es un factor de riesgo independiente para IAM e ictus en hombres con y sin factores de riesgo (197).

La PCR es una proteína de fase aguda medida en enfermedades inflamatorias autoinmunes como la AR, y se conoce su papel activo y directo en la aterogénesis, tanto en el inicio temprano de lesiones arterioscleróticas como en la conversión de placas estables en inestables.

Los efectos biológicos de la PCR en el desarrollo de arteriosclerosis parecen estar imbricados en una compleja red de interacciones con otros factores inmunitarios e inflamatorios como el complemento, y de forma directa actuando sobre las células implicadas en el crecimiento y desarrollo de la lesión (103).

Los estudios demuestran que la PCR posee propiedades pro-aterogénicas: activa el complemento, induce la producción endotelial de proteína-1 quimiotáctica para los monocitos (MCP-1) y la secreción de endotelina-1 e IL-6, regula la moléculas de adhesión (ICAM-1, VCAM-1, selectinas), media la captación de LDL por los macrófagos y estimula la producción de factores de monocitos en los tejidos.

La PCR de alta sensibilidad, una manera de detectar y cuantificar variaciones en la PCR, ha asumido un papel prominente cada vez mayor en la detección de la inflamación y el riesgo cardiovascular. Estudios epidemiológicos prospectivos demuestran que niveles aumentados de PCR predicen eventos coronarios en pacientes sanos y en pacientes con angina estable e inestable.

Liuzzo *et al* encontraron que los niveles más elevados de PCR se asociaron con un pronóstico más pobre en pacientes con angina inestable (117). Este resultado fue apoyado por Van der Wal *et al*, que encontraron infiltrados de células T y macrófagos en el inicio y en la progresión de lesiones arterioscleróticas. Estos infiltrados inflamatorios estaban presentes en la mayoría de las lesiones trombóticas asociadas con IAM fatal y en las lesiones de pacientes con angina inestable (198). Este fuerte valor predictivo de la PCR puede ser explicado por su estabilidad a largo plazo durante el almacenaje de la muestra, su ausencia de variación diurna y su independencia de sexo y edad.

Diversos estudios han encontrado además asociación entre los niveles de PCR y la existencia de disfunción endotelial, uno de los principales factores implicados en la arteriosclerosis (83, 111, 112).

Sin embargo, de acuerdo con las guías de actuación actuales, la determinación de PCR no es útil para la estratificación del riesgo y para la decisión de terapia óptima en pacientes con AR e HTA, angina inestable ó síndrome coronario agudo (199).

La VSG es otro reactante de fase aguda implicado en la AR. Sus cambios reflejan esencialmente la presencia y la intensidad de la inflamación, y al igual que la PCR se ha relacionado con el riesgo cardiovascular.

En una cohorte de pacientes incidentes que desarrollaron insuficiencia cardiaca de nuevo diagnóstico, la proporción de pacientes con VSG significativamente incrementada (mayor ó igual de 60 mm/h) fue más alta durante el período de 6 meses inmediatamente anterior al diagnóstico de insuficiencia cardiaca en comparación con cualquier otro período durante todo el seguimiento antes ó después del episodio (200).

En otra cohorte de 211 pacientes con AR seguidos entre 17 y 21 años, el último valor alto registrado de VSG previo a los eventos cardiovasculares, junto a HTA, haptoglobina elevada y edad al debút de la enfermedad, tratamiento temprano con corticoides y sexo masculino, incrementaron el riesgo de evento cardiovascular (201).

Estudios en pacientes sin AR con insuficiencia cardíaca crónica tratados con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, revelaron que una VSG elevada puede ser un signo de pronóstico desfavorable, independientemente de la sintomatología de los pacientes y de su función ventricular.

La VSG también se correlaciona positivamente con las citoquinas pro-inflamatorias, que han mostrado predecir el fallo cardíaco incluso en pacientes asintomáticos, y este hecho parece asociado con peor pronóstico en estos pacientes (200).

La seropositividad para el factor reumatoide constituye un factor de mal pronóstico en los pacientes con AR y se ha relacionado con un aumento de la mortalidad y con enfermedad extra-articular (196). Se ha mostrado su relación con la mortalidad cardiovascular en poliartritis inflamatoria de reciente comienzo (166). De hecho, un “falso positivo” se ha asociado con la mortalidad cardiovascular en la población general (202).

Goodson *et al* observaron que los pacientes con FR positivo tienen un mayor riesgo de muerte por causa cardiovascular que el grupo con FR negativo, incluso en los estadios más tempranos de la enfermedad (203). Este grupo también investigó sobre la relación entre la PCR, el FR y el riesgo cardiovascular, observando que el efecto de la PCR se ve modificado por la presencia ó ausencia del FR, de forma que pacientes con una PCR basal mayor ó igual de 5 mg/l y FR negativo tenían un riesgo 1,5 veces de muerte cardiovascular comparada con los pacientes con FR positivo y el mismo grado de elevación de PCR basal, que tenían un riesgo 7 veces mayor (204).

Los efectos de la inflamación reflejados en el número de articulaciones inflamadas también han sido estudiados como factores de riesgo cardiovascular. La inflamación articular resultó ser un factor significativo para la muerte relacionada con causas cardiovasculares independientemente de otros factores, incluido el propio diagnóstico de AR, en una cohorte de indios Pima con AR (205). En este estudio, la seropositividad para el factor reumatoide resultó ser predictora de la mortalidad en conjunto.

Las manifestaciones extra-articulares en la AR pueden ocurrir hasta en el 46% de los casos con AR en los 30 años posteriores al debút de la enfermedad. Estas manifestaciones incluyen un amplio espectro de patologías: pericarditis, pleuritis,

síndrome de Felty, vasculitis, neuropatía, escleritis, epiescleritis, queratoconjuntivitis, glomerulonefritis, amilodosis, síndrome de Sjögren secundario, fibrosis pulmonar, bronquiolitis obliterante, mielopatía cervical, nódulos reumatoides ó anemia son algunas de ellas. La incidencia de manifestaciones extra-articulares severas se ha estimado en 1 por 100 personas-año en riesgo (173).

Los pacientes con estas patologías tienen un riesgo significativamente elevado de mortalidad prematura comparados con aquellos sin clínica extra-articular (126). Se ha sugerido que este exceso de mortalidad se debe principalmente a causas cardiovasculares (196).

En un estudio que incluía la investigación de causas específicas de mortalidad en pacientes con AR, la pobre supervivencia de los pacientes con clínica extra-articular se debió principalmente a un incremento en el número de muertes por enfermedad cardiovascular en relación a las esperadas. Los pacientes con manifestaciones extra-articulares severas presentaron un riesgo mayor de de enfermedad cardiovascular de nueva aparición. El aumento de la incidencia de primer episodio cardiovascular en este grupo se debió principalmente a un exceso de pacientes con debút de enfermedad coronaria tras el diagnóstico de la clínica extra-articular (196). El mismo grupo de investigadores mostraron que los pacientes con manifestaciones extra-articulares severas tenían más riesgo de desarrollar enfermedad arterial periférica y tromboembolismo venoso (173).

Otro factor pronóstico de la AR es la discapacidad funcional medida con el Health Assessment Questionnaire (HAQ). Esta discapacidad se ha relacionado con el aumento de la mortalidad en la AR (149, 153).

En una cohorte de pacientes con poliartritis de reciente comienzo, se encontró un incremento de la mortalidad en 10 años en aquellos con un HAQ elevado (206). También se observó que el HAQ al primer año del diagnóstico continuaba teniendo influencia en todas las causas de mortalidad, especialmente en la debida a enfermedad cardiovascular. El incremento en el HAQ aumentaba de forma llamativa la mortalidad cardiovascular.

-TRATAMIENTO DE LA AR Y RIESGO CARDIOVASCULAR

El manejo efectivo de los pacientes con AR para reducir el riesgo de futuros eventos cardiovasculares es incierto, puesto que algunas de las medicaciones usadas para tratarla tienen efectos duales sobre la morbilidad cardiovascular (207).

Por otra parte, cuando se estudian los efectos cardiovasculares de las medicaciones inmunosupresoras, es difícil desligar los efectos de estos fármacos de la AR subyacente y de su severidad. Como ya se ha comentado, algunos estudios han encontrado que una mayor severidad de la AR puede estar asociada con mayor riesgo cardiovascular, y las medicaciones inmunosupresoras más potentes se usan preferentemente en los casos más severos. Por ello, hay que tener en cuenta en las diferentes investigaciones esta relación, puesto que cuanto más agresiva es la AR más probabilidad de sufrir eventos cardiovasculares y más preferencia para recibir ciertos tratamientos como el metotrexate y los agentes biológicos.

(1).- ANTI-INFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS

Johnsen *et al* observaron que los consumidores habituales y nuevos de todas las clases de AINES diferentes a la aspirina, incluidos los pacientes con AR, tenían un aumento en la estimación de riesgo relativo para IAM (208).

Diferentes estudios sobre el uso de inhibidores selectivos de la ciclo-oxigenasa-2, como el rofecoxib y el celecoxib, ponen de manifiesto un perfil cardiovascular desfavorable para estos fármacos en la población general (209).

En un estudio conducido por Choi, los riesgos para toxicidad gastro-intestinal del tracto superior e IAM reflejaban una esperanza de vida más larga para el naproxeno que para el rofecoxib en la AR (210).

De manera importante, un estudio de casos y controles a largo plazo, encontró que el riesgo de primer IAM estaba aumentado durante varias semanas después del cese

del tratamiento con AINES, y que este efecto es más pronunciado en pacientes con AR y en individuos que cesan el tratamiento después de un largo período de uso (211). El riesgo no estaba incrementado para individuos que continuaban tomando AINES en ese momento ó que habían interrumpido su uso hace más de dos meses. Estos hallazgos sugieren que los AINES pueden tener un papel en la supresión del riesgo de IAM en pacientes con AR.

Los estudios de prevención primaria y secundaria en la población general han demostrado que dosis bajas de aspirina reducen el riesgo de eventos cardiovasculares, principalmente de infarto de miocardio, en aproximadamente un 25%. Sin embargo, la aspirina también está asociada con un riesgo elevado de sangrado gastro-intestinal y de ictus hemorrágico, por lo que se recomienda que las dosis bajas de aspirina se reserven para individuos con un riesgo cardiovascular a 10 años mayor ó igual al 6%. En la AR, en la que el riesgo de fallecer por causa gastro-intestinal es 5 veces mayor que en los controles, se recomienda el uso de aspirina profiláctica sólo en los casos en los que el riesgo cardiovascular a 10 años es mayor ó igual al 20% (212).

Colgazier *et al* observaron que en los pacientes con AR es menos probable el tratamiento con aspirina profiláctica, a pesar de un riesgo incrementado de IAM (213).

(2).- CORTICOSTEROIDES

Se sabe que los corticosteroides causan resistencia a la insulina, hiperglucemia, ganancia de peso, retención de líquidos e HTA, efectos asociados con un incremento del riesgo cardiovascular.

El papel de los corticoides sobre el perfil de riesgo cardiovascular en la AR es objeto de controversia. En teoría pueden modular este efecto en la AR en dos vertientes opuestas (214). El riesgo podría incrementarse debido a potenciales efectos deletéreos sobre los lípidos, la tolerancia a la glucosa o la obesidad. Alternativamente, podrían actuar disminuyendo la arteriosclerosis y la enfermedad cardiovascular aliviando la inflamación sistémica.

Existen diversos estudios que han relacionado el tratamiento con corticoides con un aumento del riesgo cardiovascular en los pacientes con AR. En la cohorte del estudio

MEMO (MEdicine MOonitoring unit), la terapia con corticoides se asoció con un incremento de eventos cardiovasculares dosis-dependiente en comparación con los controles (215). En pacientes que tomaban más de 7,5 mg/día de prednisona ó equivalente, el riesgo relativo de IAM y de eventos cardiovasculares era de 3,26, comparado con el 0,98 de los pacientes que tomaban una dosis menor. De manera similar, el riesgo de fallo cardiaco también se incrementaba en el grupo de mayor dosis frente al de menor (RR de 3,72 y de 1,5 respectivamente).

En la cohorte de pacientes de General Research Database, la odds ratio para eventos cardiovasculares fue de 1,25 en el grupo que tomaba corticoides, sin que este resultado fuera dosis-dependiente (216).

El aumento del riesgo cardiovascular también se ha relacionado con el momento de la exposición a corticoides. Wallberg-Johnson *et al* reportaron un aumento de la mortalidad cardiovascular en pacientes con AR que habían recibido corticoides si estos se daban de manera temprana durante la enfermedad, pero no si se daban de forma extensiva (más de un año) durante el curso de ésta (201). Esto sugiere que el uso de corticoides al comienzo de la enfermedad puede indicar posiblemente una AR activa y agresiva, que tendría efecto sobre la aterogénesis más que el tratamiento con glucocorticoides en sí mismo.

En este sentido, Davis *et al* observaron marcadas diferencias en el riesgo cardiovascular y los corticoides entre pacientes seropositivos y seronegativos. (217) Los pacientes seronegativos no presentaron un aumento del riesgo cardiovascular en relación a la dosis acumulada, la dosis media diaria, y el tiempo de exposición a los corticoides, que en este grupo parecieron incluso tener posibles efectos protectores. En contraste, los pacientes con FR positivo y expuestos a glucocorticoides presentaban un mayor riesgo de eventos cardiovasculares, particularmente aquellos con una dosis acumulada de más de 7.000 mg, los que tomaban una dosis media diaria > de 7,5 mg, y los de exposición más reciente.

Del Rincón *et al* observaron que pacientes con AR expuestos a corticoides (dosis >16 mg de prednisona) tenían una mayor incidencia de placas carotídeas e incompresibilidad arterial de miembros inferiores, independientemente de los factores de riesgo cardiovascular y las manifestaciones clínicas de la enfermedad, comparados con aquellos que nunca habían recibido corticoides (218).

Sin embargo, otras investigaciones han sugerido que el tratamiento con dosis bajas de glucocorticoides está asociado con un beneficio potencial sobre el sistema cardiovascular. Algunos estudios han mostrado normalización en la captación de glucosa (219), en el perfil lipídico (220) y en la respuesta del óxido nítrico (108), todos ellos implicados en la aterogénesis, tras el tratamiento con dosis bajas de corticoides.

Mientras que el tratamiento con pulsos a dosis altas ha disminuido los niveles de homocisteína, un factor protrombótico de riesgo cardiovascular, en los pacientes con AR (221).

Davis *et al*, no encontraron asociación entre la exposición acumulativa a glucocorticoides y eventos cardiovasculares en pacientes con AR seguidos durante una media de 15 años, después de ajustar por otros factores de riesgo cardiovascular y por marcadores de actividad de la enfermedad (217).

En otro estudio poblacional se observó que los pacientes tratados con dosis bajas de glucocorticoides durante más de 10 años presentaban un aumento de la mortalidad en comparación con aquellos que no los habían recibido ó en los que la duración del tratamiento fue menor de 10 años (222). Este incremento de la mortalidad se debió principalmente a infecciones y complicaciones de amiloidosis sistémica, sin que se encontraran diferencias en la mortalidad cardiovascular entre los dos grupos.

Para explicar esta divergencia entre los diferentes estudios se han dado diversas razones. La principal es que los pacientes que reciben glucocorticoides presentan una enfermedad más severa y activa y por tanto es más probable que desarrollen enfermedades cardiovasculares.

También se ha sugerido que puede existir una interacción entre el tratamiento con glucocorticoides y el FR (217). Es posible que este grupo de pacientes tenga una susceptibilidad especial a los efectos secundarios de estos fármacos. Por ejemplo, la prednisona y otros glucocorticoides pueden tener actividad mineralocorticoide en su uso clínico. Las evidencias sugieren que la actividad mineralocorticoide a nivel cardiaco puede inducir fibrosis miocárdica, que es un mecanismo clínicamente relevante en el fallo cardiaco. Quizás los diferentes mecanismos que conducen a la fibrosis miocárdica –incluyendo tanto los relacionados con la AR como los derivados de la activación mineralocorticoide mediada por la prednisona- sinergizan en algunos pacientes seropositivos y culminan en fallo cardiaco. Por otra parte, se ha observado que las

células B, que producen el factor reumatoide, pueden ser más importantes en la patogénesis de la arteriosclerosis coronaria en pacientes con AR que en personas sin patología autoinmune.

En líneas generales, los estudios epidemiológicos disponibles han llevado a los expertos a concluir que la relación riesgo-beneficio a largo plazo de los corticoides es desfavorable en términos de riesgo cardiovascular, y que por consiguiente, se debe usar la dosis mínima eficaz en pacientes con AR que requieren este tratamiento (229).

(3).- FARMACOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD (FAMEs)

El metotrexate es el FAME que se emplea de forma más habitual entre los pacientes con AR. Este fármaco inhibe el mecanismo de la homocisteína-metionina, causando hiperhomocisteinemia, un factor de riesgo conocido para enfermedad cardiovascular. Sin embargo, la mayoría de los estudios sugieren una disminución de la mortalidad cardiovascular de los pacientes tratados con metotrexate (212).

En un estudio prospectivo observacional de 1240 pacientes con AR, el grupo tratado con metotrexate (dosis media de 13 mg/semana), que presentaba unos índices de actividad mayor, tuvo un índice de mortalidad cardiovascular menor que el grupo tratado con otros fármacos de segunda línea (223).

Choi *et al* demostraron en un estudio prospectivo que el metotrexate proporcionaba una mejoría sustancial en la supervivencia, con una reducción de la mortalidad en conjunto del 60% y de la cardiovascular en un 70% (224). Este efecto se atribuyó a la potencia anti-inflamatoria del metotrexate.

Dos estudios presentados en la reunión de EULAR (EUropean League Against Rheumatism) en 2005 apoyaban el efecto protector del metotrexate frente a la mortalidad cardiovascular, en particular a través del control de la enfermedad. En el primero de ellos se comparaba la mortalidad cardiovascular entre los tratamientos de segunda línea tomados hasta el fallecimiento en 19.580 pacientes con AR. El índice de mortalidad para el metotrexate fue de 0.82 (225). En el segundo, con un seguimiento de 11 años de 554 pacientes con una incidencia de patología cardiovascular de de 24,8/1000 pacientes, el índice de mortalidad fue de 0,3 para el metotrexate (226).

El uso de metotrexate también se ha asociado con un riesgo significativamente más bajo de eventos cardiovasculares en pacientes con AR comparados con aquellos que nunca han usado FAMEs. En una cohorte de veteranos americanos con AR ó psoriasis, el metotrexate redujo la incidencia de enfermedad vascular, observándose un efecto más beneficioso con dosis bajas y medias que con dosis altas (227).

Todos estos estudios contradicen los resultados obtenidos por Landewe *et al* en una cohorte retrospectiva de 633 pacientes, de los que 73 fallecieron durante el seguimiento, con un RR de 3,40 para el grupo en tratamiento con metotrexate (228). Los autores sugirieron un efecto deletéreo de este fármaco secundario a un incremento en los niveles séricos de homocisteína. Sin embargo, en la mayoría de los estudios, a pesar de la evidencia de la elevación de la homocisteína, la morbilidad vascular fue idéntica en el grupo que tomaba suplemento de folato, que disminuye la toxicidad del metotrexate, que en el grupo que no lo tomaba.

En líneas generales, la mayoría de la bibliografía sugiere un efecto protector del metotrexate frente a los eventos cardiovasculares en los pacientes con AR mediado principalmente por el control de la inflamación (229). La administración de suplementos de folato, que disminuyen su toxicidad sin disminuir su eficacia, está ampliamente aceptada y recomendada.

Este efecto protector del metotrexate parece ser compartido por otros FAMEs como la hidroxicloroquina y la sulfasalazina. La hidroxicloroquina influye sobre el riesgo cardiovascular disminuyendo los niveles de colesterol total.

Van Halm *et al* compararon un grupo de pacientes que nunca habían llevado salazopirina, hidroxicloroquina ni metotrexate con otros grupos que habían llevado tratamiento con estos FAMEs. Los pacientes que habían llevado FAMEs en general, presentaban una reducción del riesgo cardiovascular en comparación con aquellos que nunca los habían recibido (230). Esta reducción era especialmente significativa en el grupo que recibió metotrexate y, de forma menos llamativa, en el de la salazopirina.

En un estudio sobre medicaciones inmunosupresoras y hospitalización por eventos cardiovasculares en la AR, se observó que en comparación con monoterapia con metotrexato, no existía ni un aumento ni una disminución del riesgo asociado con el uso de biológicos. La monoterapia con corticoides se asoció con un aumento del 50% en la probabilidad de sufrir evento cardiovascular. Los agentes citotóxicos (sin

metotrexate, biológico ó glucocorticoides) se asociaron con un aumento del 80% de esta probabilidad (207).

El efecto de otros agentes citotóxicos distinto del metotrexate (azatioprina, ciclosporina y leflunomida) sobre el sistema cardiovascular no ha sido bien evaluada. Sin embargo, la HTA es un efecto secundario ampliamente conocido de leflunomida y ciclosporina. El aumento del riesgo cardiovascular observado en algunos estudios con estos agentes puede deberse a una HTA fármaco-inducida, pero también puede ser reflejo de un control subóptimo de la inflamación. Si estos agentes no son tan efectivos como el metotrexate en el control de la inflamación, esto puede influir sobre los resultados de riesgo cardiovascular aumentado (207).

(4).- TERAPIA BIOLÓGICA: ANTICUERPOS CONTRA EL FACTOR DE NECROSIS TUMORAL- α (ANTI-TNF)

El TNF- α es una de las principales citoquinas implicadas en la fisiopatología de la AR. Los efectos pleiotrópicos de esta citoquina son bien conocidos: implicación en el desarrollo de distintos factores de riesgo cardiovasculares (como la arteriosclerosis, la resistencia a la insulina y la dislipemia) y en la inflamación crónica (89, 90).

Por tanto es plausible que el bloqueo de esta citoquina tenga efectos beneficiosos más allá de la supresión de la inflamación, disminuyendo el riesgo cardiovascular en estos pacientes.

La disfunción endotelial es un componente crítico en la iniciación y progresión de la placa aterosclerótica (103). El TNF- α es un importante mediador de la inflamación sistémica y de la pared vascular, y sus concentraciones están asociadas con arteriosclerosis carotídea precoz. Estudios in vitro han mostrado que los anticuerpos monoclonales anti-TNF reducen la activación endotelial y disminuyen la expresión de la E-selectina y de la molécula de adhesión celular 1 (231). El efecto beneficioso de los anti-TNF en la función endotelial también se ha demostrado en estudios in vivo, en los que el tratamiento de la AR con estos agentes conducía a una vasodilatación dependiente del endotelio, tanto en pacientes que comenzaban con el tratamiento como en aquellos que lo llevaban desde hace tiempo (232, 117).

En la reunión de EULAR de 2005, Ferrante *et al* presentaron un estudio de grosor de las capas íntima y media vascular en dos grupos de 40 pacientes pareados por edad actual, edad al debút de la enfermedad, índice de actividad de la enfermedad (DAS) y perfil lipídico. Un grupo recibió tratamiento convencional (metotrexate y glucocorticoides) y al otro se le administró además anti-TNF. Después de 2 años, se observó una disminución significativa del grosor de las capas íntima y media en el grupo con anti-TNF pero no en el del tratamiento convencional (233).

González-Juanatey *et al* observaron que el tratamiento activo con Infliximab mejora la función endotelial en pacientes tratados a largo plazo. De hecho, observaron que la mejoría era todavía efectiva en pacientes tratados periódicamente al menos durante un año (232).

Los linfocitos T CD4⁺CD28⁻, presentes en un gran número de pacientes con AR, contribuyen de manera importante a la formación de lesiones arterioscleróticas precoces y se asocian con condiciones secundarias a placa inestable de ateroma, como la angina inestable y el IAM (117). De manera interesante, el tratamiento con anti-TNF ha mostrado revertir parcialmente la deficiencia de CD28 en la superficie de los CD4⁺, hecho que parece contribuir a una mejoría observada en la función endotelial (234).

Estudios previos han demostrado que el TNF- α juega un importante papel en la patogénesis de la resistencia a la insulina y que los niveles de TNF tienen una correlación positiva con el grado de hiperinsulinemia (90). En este sentido, se han realizado diversos estudios que muestran que la terapia con anti-TNF probablemente mejora la sensibilidad a la insulina en pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas como la AR, por lo que disminuiría potencialmente el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular (235, 236).

El TNF- α contribuye a los cambios en el patrón lipídico observados durante la respuesta aguda inflamatoria. A este respecto, Popa *et al* evaluaron la influencia de terapia a corto plazo con Adalimumab sobre el perfil lipídico y los marcadores de inflamación de 33 pacientes con AR (193). Dos semanas después de iniciar el tratamiento, los niveles plasmáticos de HDL colesterol aumentaron significativamente, sin que existieran diferencias con el grupo placebo.

Estos resultados fueron confirmados por otro estudio en el que se evaluó el efecto del Infliximab sobre las concentraciones plasmáticas de lipoproteínas en

pacientes con AR (194). Tras dos semanas de tratamiento, los niveles de HDL colesterol se incrementaron aproximadamente 0,10 mmol/l, y permanecieron en estos niveles después de 6 semanas de tratamiento. En este estudio, el perfil aterogénico no se modificó durante el período de seguimiento.

En otros estudios disminuyó después de 2 semanas de tratamiento con anti-TNF y se mantuvo más bajo que el basal después de 6 semanas (193, 237).

Mientras que los anti-TNF probablemente aumentan el HDL colesterol y disminuyen el índice aterogénico a corto plazo, los efectos inmediatos sobre las lipoproteínas parecen ser bastante opuestos. Un estudio que investigó los efectos del Infliximab en las concentraciones plasmáticas de proteínas 24 horas después de cada infusión, describieron que el colesterol total, el HDL colesterol y la lipoproteína A1 disminuían significativamente un día después de la infusión, mientras que el índice aterogénico aumentaba (237). Sin embargo, cuando se compara entre infusiones, el mismo estudio describe un ligero aumento del HDL colesterol y una disminución del índice aterogénico después de 2 y 6 semanas de tratamiento comparando con los niveles basales.

Los estudios llevados a cabo hasta la fecha han investigado los efectos inmediatos y a corto plazo de la terapia anti-TNF sobre las concentraciones de lipoproteínas plasmáticas en pacientes con AR. Como se ha comentado, un curso corto de tratamiento con anti-TNF produce un giro hacia un perfil lipídico no aterogénico.

Los datos actuales sugieren que, además de los beneficios anti-inflamatorios sobre las articulaciones inflamadas, los anti-TNF posiblemente reducen el perfil de riesgo cardiovascular en pacientes con AR. Los principales mecanismos que parecen estar implicados en este efecto protector de los anti-TNF sobre el perfil de riesgo cardiovascular en la AR son: la supresión de la inflamación sistémica y vascular, el aumento de la sensibilidad a la insulina y la tendencia a generar un perfil lipídico no aterogénico (193, 238).

El registro sueco de pacientes con AR fue usado para evaluar el riesgo de experimentar un primer evento coronario en 412 pacientes con tratamiento anti-TNF y en 580 pacientes no tratados (239). La tasa estandarizada de incidencia de primer evento coronario en pacientes con anti-TNF fue de 0,6 (IC 95%, 0,3-1,1) frente a 1,0 en el grupo de referencia.

Respecto al tratamiento con anti-TNF y el riesgo de insuficiencia cardíaca, se han llevado a cabo diferentes estudios. El Infliximab fue evaluado en un estudio piloto de fase II, randomizado, doble ciego y controlado con grupo placebo llamado ATTACH (Anti-TNF Therapy Against CRonic Heart Failure) de 2000 a 2001 (240). Este estudio piloto examinó los efectos de 6 semanas de tratamiento con Infliximab a dosis más elevadas que las administradas en la AR (10 mg/Kg). El tratamiento con Infliximab se asoció a un incremento de las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca.

Los estudios llevados a cabo con el Etanercept en la insuficiencia cardíaca en Estados Unidos (RENAISSANCE, Randomized Etanercept North America Strategy to Study Antagonism of Cytokines) y en Europa y Australia (RECOVER, Research into Etanercept Cytokine Antagonism in Ventricular Dysfunction), no mostraron beneficio del Etanercept en el fallo cardíaco (241). Las mismas precauciones se sugieren para el Adalimumab en pacientes con fallo cardíaco (238).

Se han dado diversas explicaciones para el fallo de los anti-TNF en la insuficiencia cardíaca (238):

-Bajos niveles fisiológicos de TNF- α juegan probablemente un papel importante en la reparación y remodelado de los tejidos. Es posible que las terapias anti-TNF actuales disminuyan los niveles de TNF- α por debajo de los niveles fisiológicos requeridos para la reparación del miocardio que pueden empeorar la insuficiencia cardíaca crónica y aumentar la mortalidad.

-El Infliximab fija complemento en las células que expresan TNF, como los miocitos, por lo que tiene un efecto directamente citotóxico sobre estas células, pudiendo empeorar la insuficiencia cardíaca.

-Estudios experimentales en animales y humanos también sugieren que el sexo y la raza pueden tener importantes implicaciones en el resultado posterior a la terapia anti-citoquina.

-Aunque los estudios hasta la fecha no han sido capaces de demostrar una relación entre la presencia del polimorfismo genético y el desarrollo de fallo

cardiaco, es posible que el genoma juegue un papel en la modificación de la respuesta farmacológica a anticitoquinas.

-Los fármacos anti-TNF podrían tener interacciones farmacodinámicas con otras medicaciones para la insuficiencia cardiaca.

-Los ensayos para estudiar los agentes anti-TNF en la insuficiencia cardiaca pueden haber seleccionado a pacientes inapropiados. De hecho, ambos estudios sólo incluyeron un número limitado de pacientes con insuficiencia cardiaca crónica severa en los que se pudiera esperar una activación inmune inflamatoria significativa. Es interesante que cuando los datos son analizados de acuerdo con la clase funcional de la NYHA (New York Heart Association), 3% de la población del RENEWAL y 5% de la del ATTACH fueran pacientes con clase funcional IV, y estos pacientes demostraron una mejoría significativa respecto al grupo placebo.

En resumen, los anti-TNF han mostrado reducir la actividad de la enfermedad y el daño estructural y mejorar la calidad de vida de los pacientes con AR. Los estudios muestran una reducción en el perfil del riesgo cardiovascular, aunque los datos referentes a pacientes con AR e insuficiencia cardiaca crónica, recomiendan evitar su uso en pacientes con clase funcional III y IV de la NYHA (242, 243, 244).

Como conclusión, las guías de actuación para el manejo cardiovascular en los pacientes con AR recogen las siguientes recomendaciones (229):

- 1).- En los pacientes con AR, se debe prestar atención al riesgo de enfermedad cardiovascular, que es responsable de un exceso de la morbilidad y la mortalidad.
- 2).- Debe reconocerse que la AR puede ser un factor de riesgo cardiovascular independiente. La inflamación persistente es un factor de riesgo adicional.

3).- El riesgo cardiovascular debe ser evaluado, y los factores de riesgo modificables, corregidos.

4).- En los pacientes con AR que requieran tratamiento con glucocorticoides, la necesidad de minimizar el riesgo cardiovascular está entre las razones para el uso de la mínima dosis efectiva.

5).- El metotrexato puede proteger contra la mortalidad cardiovascular en pacientes con AR.

6).- Los anti-TNF parecen contraindicados en pacientes con AR y fallo cardíaco severo. Estos fármacos no parecen empeorar el fallo cardíaco moderado y pueden proteger frente a la mortalidad cardiovascular.

7).- Se recomienda el control de las cifras de LDL-colesterol, considerando la AR activa como un factor de riesgo cardiovascular.

8).- En pacientes con AR, el tratamiento con estatinas debe ser considerado sólo cuando los niveles de colesterol están aumentados pese a la dieta apropiada.

9).- La AR *per se* no es indicación de tratamiento preventivo con aspirina. Cuando la aspirina se usa para prevención secundaria, el uso concomitante de AINES puede disminuir los efectos antiplaquetarios y aumentar los efectos gastrointestinales del tratamiento con aspirina.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS:

- HIPÓTESIS:

Nuestra hipótesis es que los pacientes diagnosticados de AR tienen un incremento del riesgo cardiovascular debido a la inflamación crónica, y que puede existir una correlación entre parámetros clínicos y de actividad de la enfermedad y el tipo de tratamiento, con la posibilidad de sufrir un evento cardiovascular. Si esta hipótesis es cierta se podrían considerar los siguientes aspectos:

(1).- La consideración de marcadores clínicos y analíticos: duración de la enfermedad, forma de debút, decalage debút-diagnóstico, parámetros de laboratorio (Factor Reumatoide, HLA DR4, Anticuerpos Antinucleares) presencia de erosiones, y número de ingresos por brote, y su influencia sobre el riesgo cardiovascular.

(2).- La valoración de comorbilidad asociada a la AR: Vasculitis, neuropatía, serositis, Síndrome de Sjögren, crioglobulinemia, nódulos reumatoides, fenómeno de Raynaud, subluxación atlas-axis y prótesis articulares con el riesgo cardiovascular.

(3).- La consideración de los diferentes tratamientos como “protectores” (tratamientos biológicos, AINES) ó “favorecedores” (glucocorticoides) en relación a dicha morbilidad.

(4).- La posible estratificación del riesgo según la evolución y el perfil del paciente.

(5).- La prevalencia de factores de riesgo clásicos tales como Hipertensión Arterial, dislipemia, diabetes, obesidad y tabaquismo y la posibilidad de que estén infratratados en un grupo de pacientes a los que ya se les presupone un mayor riesgo secundario a la inflamación crónica.

(6).- La aparición de eventos cardiovasculares de cualquier tipo (accidente cerebro-vascular, infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardíaca, tromboembolismo pulmonar, trombosis venosa profunda) y su relación con la AR: aparición anterior ó posterior a ésta, y en este caso, marcadores previos de actividad, presencia de factores de riesgo clásicos (HTA, dislipemia, obesidad...) y tipo de tratamiento previo.

(7).- Esta hipótesis podría tener sus limitaciones si observamos que los pacientes que han sufrido algún evento son los de mayor edad, que por lo general presentan mayor incidencia de HTA, Diabetes, dislipemia y por tanto más riesgo al margen de su enfermedad inflamatoria.

- OBJETIVOS:

En cuanto a los objetivos del estudio, los principales son:

(1).-Determinar el perfil de un grupo de pacientes con AR respecto a las características clínicas de la enfermedad.

(2).-Determinar la incidencia de factores de riesgo cardiovascular así como su manejo en dicho grupo.

(3).-Recoger el número de eventos cardiovasculares (cardiopatía isquémica: angor e IAM, insuficiencia cardiaca, accidentes cerebrovasculares, tromboembolismo pulmonar y trombosis venos profunda) en este grupo de pacientes.

(4).-Establecer las características clínicas del subgrupo de pacientes con eventos cardiovasculares.

(5).-Valorar como influye en la probabilidad de aparición de evento cardiovascular la presencia de diversos parámetros de la enfermedad.

MATERIAL Y MÉTODOS

MATERIAL Y MÉTODOS

-DISEÑO:

Se trata de una cohorte de pacientes con artritis reumatoide que acudieron a consulta al Servicio de Reumatología del Hospital Clínico “Lozano Blesa” de Zaragoza, en un período comprendido entre enero y diciembre de 2005. Los datos han sido recogidos, de forma retrospectiva, de las revisiones periódicas en un hospital de tercer nivel que atiende una población heterogénea rural y urbana.

La obtención de los datos analíticos y clínicos es accesible y fiable a través de la historia clínica, al tratarse de una población con un seguimiento periódico. Por otra parte, los datos derivados de este seguimiento pueden ser interesantes de cara a establecer perfiles de mayor riesgo entre los pacientes evaluados.

-MUESTRA:

Se han estudiado un total de 133 pacientes, todos ellos en seguimiento desde el debút de la enfermedad en las consultas de Reumatología de dicho Hospital.

- Criterios de inclusión y exclusión:

Los requisitos para la *inclusión* en el estudio son:

(1).-Diagnóstico de Artritis Reumatoide según los criterios del “American College of Rheumatology”:

a.- *Rigidez matutina* en y alrededor de las articulaciones que dura una hora antes de que se alcance la mejoría funcional máxima. Presente al menos 6 semanas.

b.- *Artritis de 3 ó más áreas articulares*: al menos tres zonas articulares observadas simultáneamente por un médico, con tumefacción de partes blandas ó derrame articular, no solamente sobre áreas con hipertrofia ósea. Las 14 áreas articulares que se pueden afectar son: interfalángica proximal derecha e izquierda, metacarpofalángica, muñeca, codo, rodilla, tobillo y metatarsfalángica.

c.- *Artritis de las articulaciones de la mano*: artritis de la muñeca, articulación metacarpofalángica, ó articulación interfalángica proximal.

d.- *Artritis simétrica*: afectación simultánea de las mismas áreas articulares en ambos lados del cuerpo. Presente al menos 6 semanas.

e.- *Nódulos reumatoides*: nódulos subcutáneos sobre las prominencias óseas, superficies extensoras ó regiones yuxta-articulares, observadas por un médico.

f.- *Factor reumatoide sérico*: demostración de concentraciones séricas anómalas de factor reumatoide por cualquier método con el que el resultado haya sido positivo en menos del 5% de personas de control normales.

g.- *Alteraciones radiológicas*: alteraciones típicas de Artritis Reumatoide en radiografías postero-anteriores de mano y muñeca, como erosiones ó

decalcificación ósea inequívoca, localizadas (o más intensas) en las zonas adyacentes a las articulaciones afectadas.

**Se necesitan 4 de los 7 criterios anteriores para clasificar a un paciente como afectado de Artritis Reumatoide.*

(2).- Seguimiento periódico y regular (3-4 visitas/año) desde el debút en este Servicio.

Como ***critérios de exclusión*** se aplicaron:

(1).- Haber llegado ya diagnosticado ó tratado a la primera visita hospitalaria.

(2).- Pacientes con un lapso de tiempo superior a 4 meses entre revisiones.

-Metodología:

Las historias clínicas de los pacientes seleccionados fueron solicitadas al Servicio de Documentación Clínica del Hospital. Los datos se recogieron mediante un Protocolo de estudio (Anexo I) elaborado previamente en el que figuran las variables que pretendemos estudiar.

Los datos analíticos que no se encontraban en la historia se completaron consultando en la base de datos informática del laboratorio de Bioquímica del Hospital (Intralab).

La presencia de factores de riesgo cardiovascular y su tratamiento fue recogida de la historia clínica, y en los casos que no resultó posible, mediante entrevista con el paciente.

La tipificación de los ingresos por evento cardiovascular se completó mediante la historia y la base de datos de pacientes del Hospital (Intranet), que recoge las estancias hospitalarias así como su motivo.

-Variables:

I.- Variables en relación a la artritis reumatoide:

Además del sexo y la edad actual de los pacientes, se han recogido otras variables en relación con la enfermedad, que se describen a continuación:

- Edad al inicio de los síntomas
- Edad al diagnóstico.
- Decalaje entre el debút y el diagnóstico.
- Años de evolución.
- Forma de inicio de la clínica: En este apartado los pacientes fueron clasificados en dos grupos:
 - Pacientes con inicio mono u oligoarticular (4 ó menos articulaciones).
 - Pacientes con debút poliarticular (más de 4 articulaciones afectadas).

- Presencia o ausencia del HLA DR4 como marcador de peor pronóstico.
- Seropositividad ó seronegatividad para el factor reumatoide al diagnóstico.
- Presencia o ausencia de Anticuerpos antinucleares (ANA) en el momento del diagnóstico.
- Presencia ó ausencia de erosiones radiológicas durante la evolución. En los pacientes con erosiones, se recogió el tiempo que tardaron en aparecer desde el debút.
- Tratamiento: Se consideraron los siguientes aspectos.
 - 1).-Tratamiento con corticoides:
 - *Tratamiento PRECOZ: de cualquier duración durante los 3 primeros años de la enfermedad.
 - *Tratamiento PROLONGADO: tratamiento acumulado durante un año ó mas, a partir del cuarto año de evolución.

2).-Tratamiento recibido con Metotrexate durante más de 6 meses en cualquier momento de la evolución.

3).-Tratamiento con cualquiera de los fármacos biológicos disponibles en el momento del estudio (Infliximab, Etanercept, Adalimumab) durante más de 6 meses en cualquier momento de la evolución.

-Manifestaciones extra-articulares.- Se recogió la presencia de: Crioglobulinemia, vasculitis, neuropatía, afectación pulmonar (fibrosis, pleuritis), afectación cardíaca (pericarditis) , Síndrome de Sjögren, Síndrome de Raynaud, nódulos reumatoides y subluxación atlas-axis, de forma concomitante ó secundaria al cuadro articular.

-Prótesis: Se contabilizaron los casos en los que fue necesario el recambio protésico de la articulación coxofemoral y /o de la rodilla como consecuencia de daño articular producido por la AR.

-Número de ingresos por brote.

II.- Variables en relación con la morbilidad cardiovascular:

-Factores de riesgo cardiovascular: Se recogió la presencia de HTA y dislipemia y si estaban en tratamiento. También se consideraron como factores de riesgo la diabetes mellitus, la obesidad y el tabaquismo. Respecto a esta última variable se consideraron 3 categorías: Nunca ha fumado, fumador actual y ex -fumador (pacientes con más de 2 años sin hábito tabáquico).

-Eventos cardiovasculares.- Se consideraron como tales: cardiopatía isquémica (angor e IAM), patología cerebro-vascular (ictus isquémico ó hemorrágico), fenómenos trombóticos (trombosis venosa profunda y tromboembolismo

pulmonar) e insuficiencia cardiaca. Se consideró si la aparición de estos episodios fue anterior ó posterior al debút de la AR. En los casos en los que fue posterior, los años de evolución de la enfermedad fueron reseñados.

-PRUEBAS ESTADÍSTICAS:

Con los datos recogidos en el Protocolo de Estudio, se creó una base de datos en una hoja de cálculo Excel.

Los datos fueron importados al programa SPSS 13.0 para su análisis y tratamiento informático.

- Estadística descriptiva:

Para las variables cualitativas se calculó la distribución de frecuencias y los porcentajes.

Para las variables cuantitativas se calcularon medidas aritméticas de tendencia central (media, mediana) y medidas de dispersión (rango y desviación típica).

Se usó el test de Kolmogorov-Smirnov para determinar si las variables cuantitativas seguían una distribución normal.

-Estadística analítica:

En el caso de variables que seguían una distribución normal, se realizó contraste de hipótesis aplicando t de Student para determinar si existían diferencias estadísticamente significativas entre las distintas variables por sexos y según la presencia ó no de evento cardiovascular (ECV). En el resto se usó la U de Mann-Whitney.

Se ha utilizado Chi^2 para comprobar la significación de las asociaciones dicotómicas por grupos de sexo y según los ECV.

Se ha calculado el riesgo (OR) y la significación estadística de ésta (p) tomando el grupo sin ECV como referencia.

Por último se ha aplicado regresión logística, introduciendo como variable dependiente tener ó no tener ECV y como independientes aquellas que salieron significativas en el análisis bivalente.

-Métodos gráficos:

Se han utilizado polígonos de frecuencias para representar la distribución de la edad en la muestra.

Hemos usado gráficos de barras simples y gráficos circulares para representar la frecuencia de cada una de las variables según la presencia ó ausencia de dichas variables en la muestra.

RESULTADOS

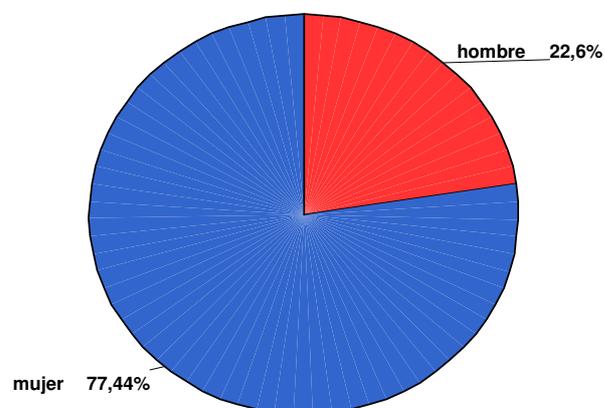
I.- TAMAÑO DE LA MUESTRA. SEXO Y EDAD.

La muestra se compone de 133 pacientes de ambos sexos, de los cuales 103 son mujeres (77,4%) y 30 varones (22,6%).

Tabla 1.- Distribución por sexos de la muestra

	Frecuencia	Porcentaje
Varones	30	22,6
Mujeres	103	77,4
Total	133	100,0

Figura 1: Gráfico de distribución de la muestra según el sexo

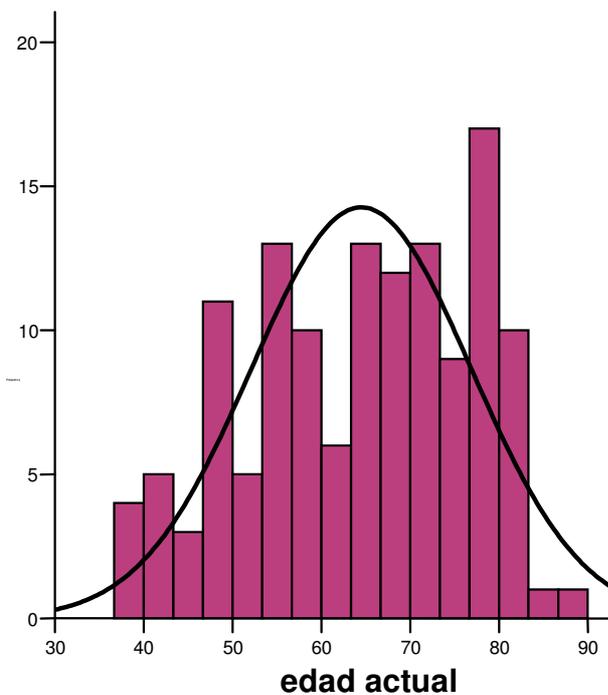


La edad media de la muestra es de 64'50 años, con una desviación estándar de 12'39. El rango de edad incluye desde los 38 a los 89 años.

Tabla 2.- Media, mediana y desviación típica de la edad actual

	Edad actual
N	133
Media	64,50
Mediana	66,00
Desviación estándar	12,397

Fig 2.- Distribución de la muestra según la edad actual



Por sexos, la edad media de los hombres es de 64'30 años, con una desviación estándar de 13'5, y para las mujeres la media es de 64'56, con una desviación estándar de 12,10

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre sexos respecto a la edad actual ($p= 0,919$).

II.-VARIABLES RELACIONADAS CON LA ARTRITIS REUMATOIDE.

- *Edad de inicio de los síntomas, edad de diagnóstico y decalaje.*

La edad media de inicio de los síntomas fue de 51,06 años, con una desviación estándar de 14,07. El rango de edad de inicio incluye de los 15 a los 85 años.

Por sexos, la edad media de inicio fue de 52,47 años para los varones y de 50,65 años para las mujeres.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre sexos respecto a la edad de inicio ($p=0,536$).

La edad media de diagnóstico fue de 54,11 años, con una desviación estándar de 12,75. El rango de edad fue de los 19 a los 85 años.

Por sexos, la edad media de diagnóstico fue de 55 años para los varones y de 53,85 años para las mujeres.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre sexos respecto a la edad de diagnóstico ($p=0,667$).

Tabla 3.- Media, mediana y desviación estándar para la edad de inicio de los síntomas y la edad de diagnóstico

	Edad inicio	Edad diagnóstico
N	133	133
Media	51,06	54,11
Mediana	51,00	55,00
Desviación estándar	14,077	12,752

Fig 3.- Gráfico de frecuencia de le edad de inicio de los síntomas

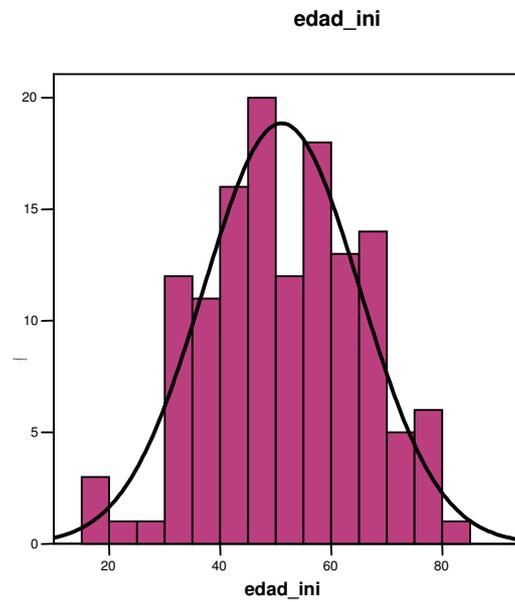
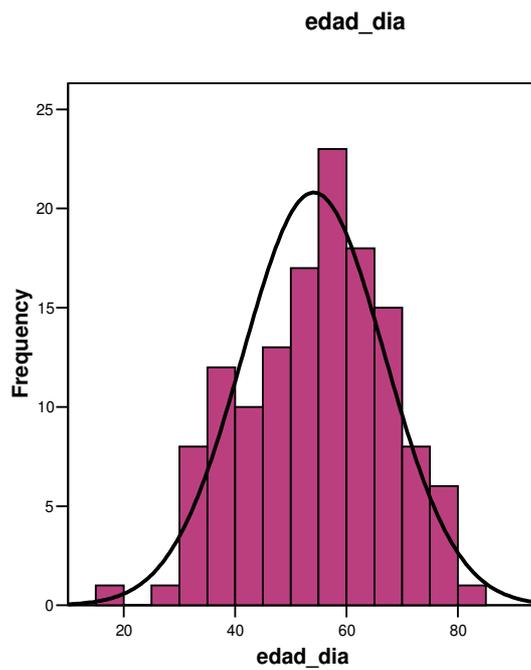


Fig 4.- Gráfico de frecuencia de la edad de diagnóstico



El decalage entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico por parte de un especialista fue de 3,40 años, con una desviación estándar de 4,30. El rango de años que incluye el decalage entre debút y diagnóstico va de 1 a 20 años.

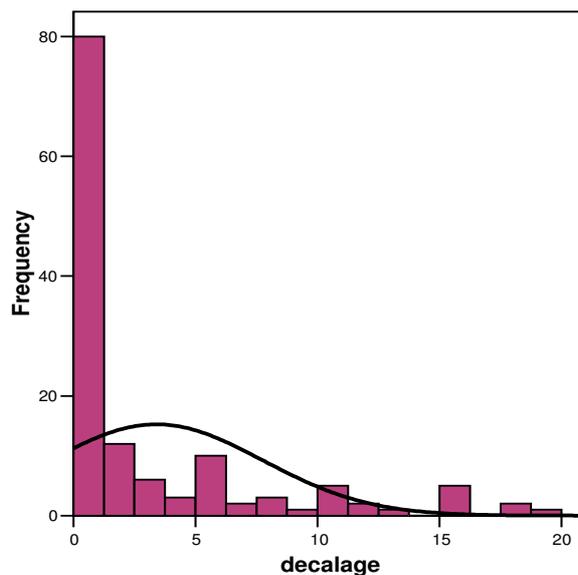
Por sexos, el tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico fue de 3 años para los varones y 3,5 años para las mujeres.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre sexos respecto al decalage ($p=0,545$).

Tabla 4.- Media, mediana y desviación estándar del decalage

Media	3,40
Mediana	1,00
Desviación estándar	4,350

Fig. 5.- Distribución del decalage en la muestra



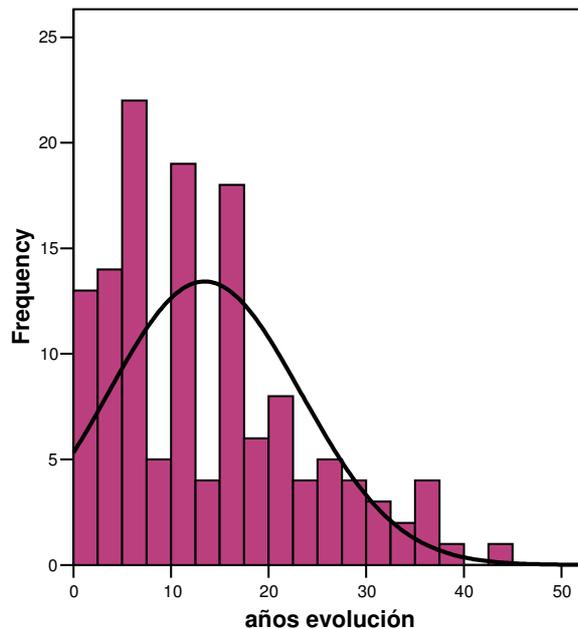
• ***Años de evolución de la enfermedad.***

La media de años de evolución de le enfermedad fue de 13,44 años con una desviación estándar de 9,87. El rango de años de evolución fue de 1 a 45 años.

Por sexos, la media de años de evolución fue de 11,8 años para los varones y 13,9 años para las mujeres.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre sexos para los años de evolución de la enfermedad ($p=0,344$)

Fig. 6.- Distribución de los años de evolución en la muestra



• **Formas clínicas de inicio**

El inicio de los síntomas con afectación mono u oligoarticular se presentó en 60 pacientes (45,8%), de los cuales 51 eran mujeres (37,7%) y 9 varones (8,1%).

La clínica de inicio poliarticular fue observada en 73 pacientes (54,2%) de los que 52 eran mujeres (39,7%) y 21 varones (14,5%).

Tabla 5- Distribución de las formas de inicio en la muestra

	MONO/OLIGO		POLIARTICULAR		TOTAL	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Varón	9	8,1%	21	14,5%	30	22,6%
Mujer	51	37,7%	52	39,7%	103	77,4%
Total	60	45,8%	73	54,2%	133	100%

Comparando la muestra por grupos según el sexo, la forma de inicio poliarticular fue más frecuente entre los varones (70%), mientras que en las mujeres las cifras fueron similares, siendo ligeramente más frecuente la forma poliarticular (50,5%) frente a la oligoarticular (49,5%).

Pese a la diferencia de porcentajes entre sexos, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre sexos para las formas de inicio de la enfermedad ($p=0,102$), ya que la población de varones es mucho menor que la de mujeres dentro de la muestra.

Tabla 6.- Distribución de la forma de inicio por grupos de sexo

		MONO/OLIGO	POLIARTICULAR	TOTAL
Varón	Frecuencia	9	21	30
	% respecto al sexo	30%	70%	100%
Mujer	Frecuencia	51	52	103
	% respecto al sexo	49,5%	50,5%	100%
Total	Frecuencia	60	73	133
	Porcentaje	45,8%	54,2%	100%

• **Parámetros analíticos:**

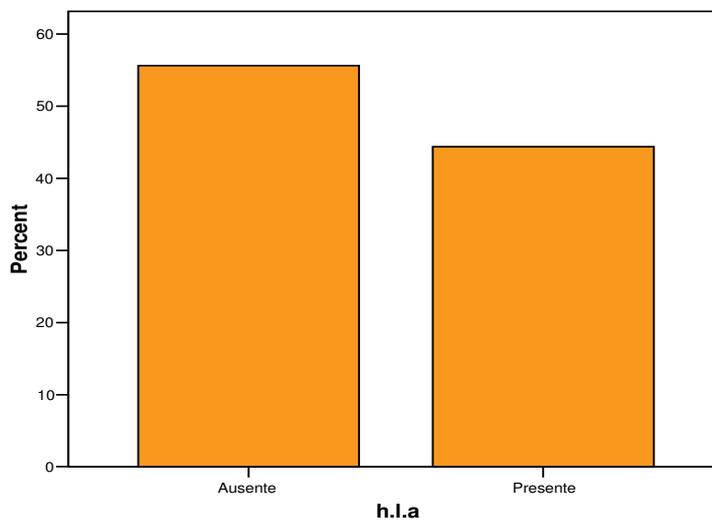
- HLA DR4

El HLA DR4 estaba presente en 59 pacientes (44,4%), de los que 48 eran mujeres (36,1%) y 11 varones (8,3%). Este parámetro no se observó en 74 pacientes (55,6%), de los que 55 fueron mujeres (41,3%) y 19 varones (14,3%).

Tabla 7.- Distribución del HLA DR4 total y por sexos

	PRESENCIA DR4		AUSENCIA DR4		TOTAL	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Varón	11	8,3%	19	14,3%	30	22,6%
Mujer	48	36,1%	55	41,3%	103	77,4%
Total	59	44,4%	74	55,6%	133	100%

Fig 7.- Gráfico de distribución del HLA DR4 en la muestra



Comparando por grupos según el sexo, el HLA DR4 como marcador de mal pronóstico, fue más frecuente entre mujeres (46,7%) que entre varones (36,7%).

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre sexos para el HLA DR4 ($p=0,335$).

Tabla 8.- Distribución del HLA DR4 por grupos de sexo

HLA DR 4		PRESENTE	AUSENTE	TOTAL
Varón	Frecuencia	11	19	30
	% respecto al sexo	36,7%	63,3%	100%
Mujer	Frecuencia	48	55	103
	% respecto al sexo	46,7%	53,3%	100%
Total	Frecuencia	59	74	133
	Porcentaje	44,4%	55,6%	100%

- Factor reumatoide (FR)

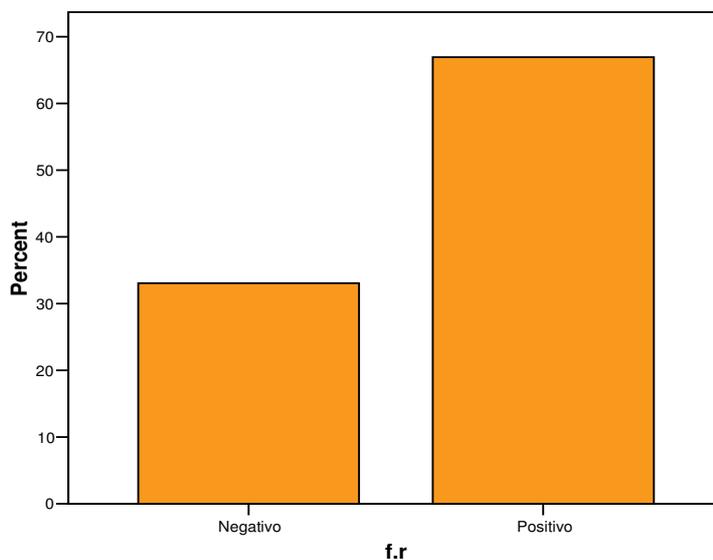
El factor reumatoide fue positivo al diagnóstico en 89 casos (66,9%), de los que 25 fueron varones (48,1%) y 64 mujeres (18,8%).

Se observó seronegatividad para el FR en 44 pacientes (33,1%), de los que 5 fueron varones (3,8%) y 39 mujeres (29,3%).

Tabla 9.- Distribución del FR en la muestra

	FR POSITIVO		FR NEGATIVO		TOTAL	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Varón	25	18,8%	5	3,8%	30	22,6%
Mujer	64	48,1%	39	29,3%	103	77,4%
Total	89	66,9%	44	33,1%	133	100%

Fig 8.- Distribución del FR en la muestra



Por grupos según el sexo, la seropositividad para el FR fue significativamente más frecuente entre varones (83,4%), que entre mujeres (62,2%), con una $p=0,030$.

Tabla 10.- Distribución del FR por grupos de sexo

		POSITIVO	NEGATIVO	TOTAL
Varón	Frecuencia	25	5	30
	% respecto al sexo	83,4%	16,6%	100%
Mujer	Frecuencia	64	39	103
	% respecto al sexo	62,2%	37,8%	100%
Total	Frecuencia	89	44	133
	Porcentaje	66,9%	33,1%	100%

- Anticuerpos antinucleares (ANA)

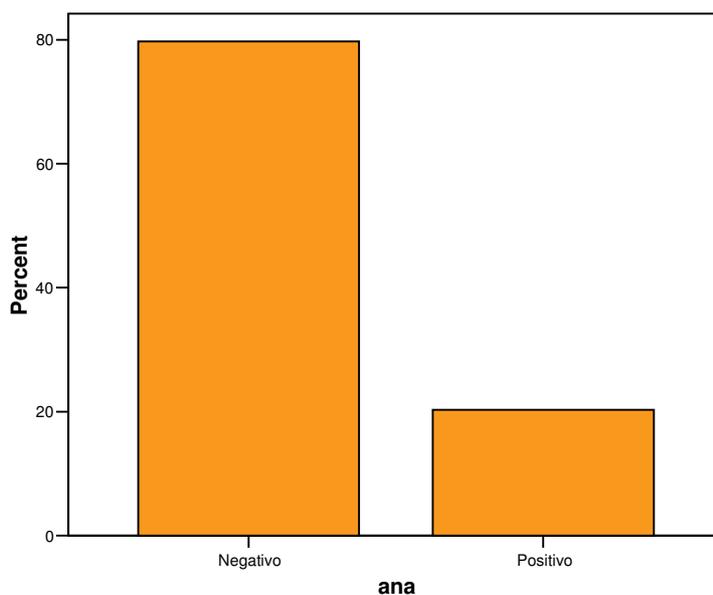
La presencia de ANA positivos al diagnóstico fue detectada en 27 pacientes (20,3%), de los que 5 fueron varones (3,8%) y 22 mujeres (16,5%).

Los ANA fueron negativos en 106 casos (79,7%), de los que 25 fueron varones (18,8%) y 81 mujeres (60,9%).

Tabla 11.- Distribución de los ANA total y por sexos

	ANA POSITIVO		ANA NEGATIVO		TOTAL	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Varón	5	3,8%	25	18,8%	30	22,6%
Mujer	22	16,5%	81	60,9%	103	77,4%
Total	27	20,3%	106	79,7%	133	100%

Fig 9.- Distribución de los ANA en la muestra



Por sexos, los ANA positivos fueron más frecuentes entre las mujeres (21,4%) que entre los varones (16,6%).

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre sexos para los ANA ($p=0,574$).

Tabla 12.- Distribución de los ANA por grupos de sexo.

		POSITIVO	NEGATIVO	TOTAL
Varón	Frecuencia	5	25	30
	% respecto al sexo	16,6%	83,4%	100%
Mujer	Frecuencia	22	81	103
	% respecto al sexo	21,4%	78,6%	100%
Total	Frecuencia	27	106	133
	Porcentaje	20,3%	79,7%	100%

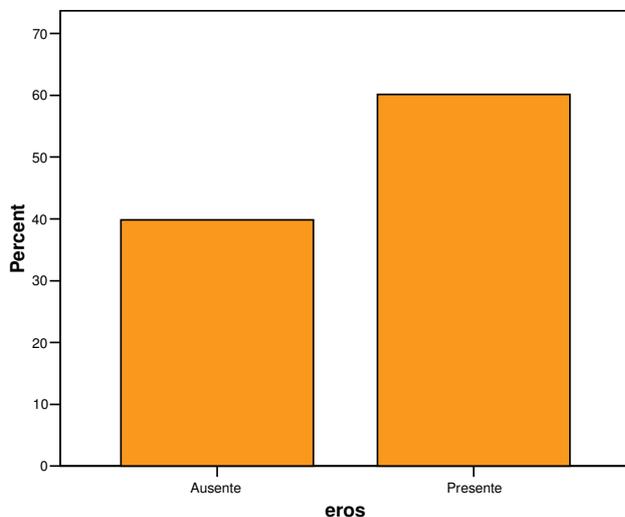
• **Parámetros radiológicos: erosiones**

La presencia de erosiones radiológicas en el momento de la inclusión en el estudio se constató en 80 pacientes (60,2%), de los que 14 (46,6%) eran varones y 66 (64%) mujeres. La media de años de evolución en los pacientes con erosiones era de 16,2 años. La media de años que tardaron las erosiones en producirse desde el diagnóstico fue de 3,5 años.

Tabla 13.- Distribución de las erosiones radiológicas en la muestra

	PRESENCIA		AUSENCIA		TOTAL	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Varón	14	46,6%	16	53,4%	30	22,6%
Mujer	66	64,0%	37	36,0%	103	77,4%
Total	80	60,2%	53	39,8%	133	100%

Fig 10.- Distribución de las erosiones en la muestra



Comparando por grupos de sexo, la presencia de erosiones fue más frecuente entre mujeres (64%) que entre varones (46,6%).

La presencia de erosiones resultó casi significativa entre sexos para los pacientes de la muestra ($p=0,087$).

Tabla 14- Distribución de las erosiones radiológicas en la muestra

		PRESENTES	AUSENTES	TOTAL
Varón	Frecuencia	14	16	30
	% respecto al sexo	46,6%	53,4%	100%
Mujer	Frecuencia	66	37	103
	% respecto al sexo	64%	36%	100%
Total	Frecuencia	80	53	133
	Porcentaje	60,2%	39,8%	100%

• *Parámetros clínicos*

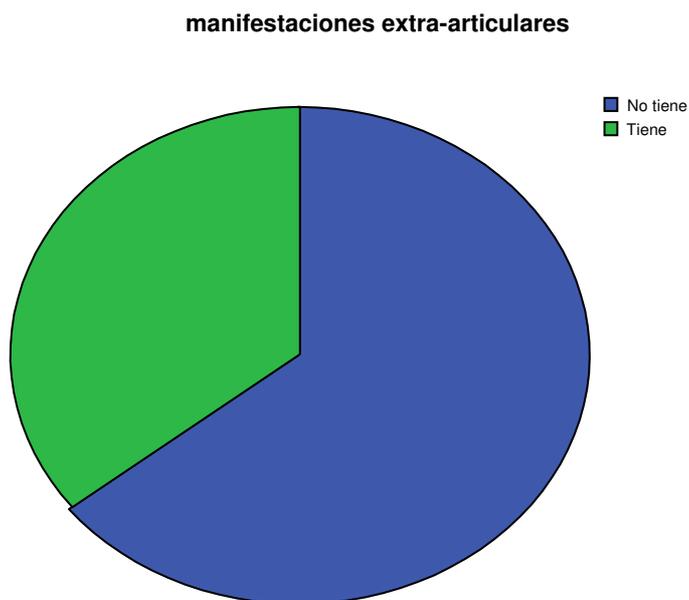
-Manifestaciones extra-articulares en general:

La presencia de manifestaciones extra-articulares fue observada en 47 pacientes (35,4%), de los que 10 fueron varones (7,6%) y 37 mujeres (27,8%).

Tabla 15.- Distribución de las manifestaciones extra-articulares total y por sexos

	PRESENCIA		AUSENCIA		TOTAL	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Varón	10	7,6%	20	15%	30	22,6%
Mujer	37	27,8%	66	49,6%	103	77,4%
Total	47	35,4%	86	64,6%	133	100%

Fig 11.- Distribución de las manifestaciones extra-articulares en la muestra



Comparando por grupos de sexo, las manifestaciones extra-articulares fueron ligeramente más frecuentes entre mujeres (36%) que entre varones (33,3%).

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre sexos para la presencia de manifestaciones extra-articulares ($p=0,886$).

Tabla 16.- Distribución de las manifestaciones extra-articulares por grupos de sexo

		PRESENTES	AUSENTES	TOTAL
Varón	Frecuencia	10	20	30
	% respecto al sexo	33,3%	66,7%	100%
Mujer	Frecuencia	37	66	103
	% respecto al sexo	36%	64%	100%
Total	Frecuencia	47	86	133
	Porcentaje	35,4%	64,6%	100%

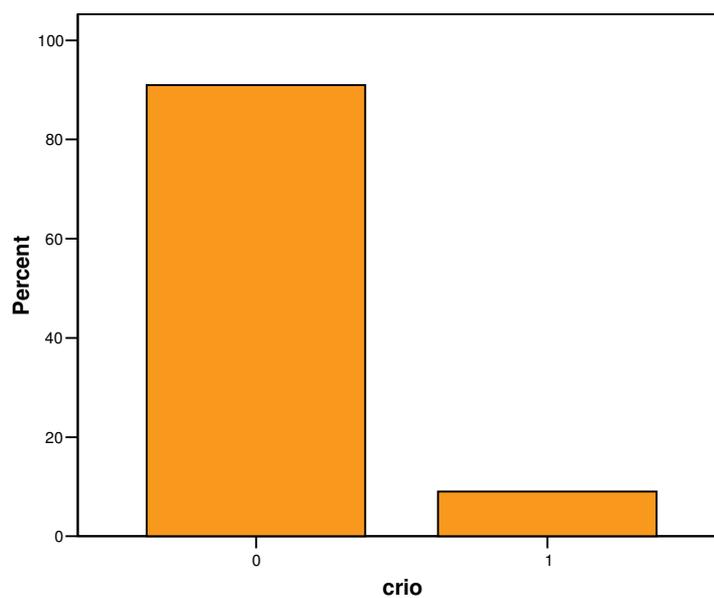
-Crioglobulinemia:

La crioglobulinemia fue detectada en 12 pacientes (9%), todos ellos mujeres. El sexo femenino fue un factor significativo para padecer crioglobulinemia ($p=0,049$).

Tabla 17- Distribución de la crioglobulinemia en los pacientes de la muestra

	PRESENCIA	AUSENCIA	TOTAL
Frecuencia	12	121	133
Porcentaje	9%	91%	100%

Fig. 12.-Gráfico de distribución de la crioglobulinemia en la muestra



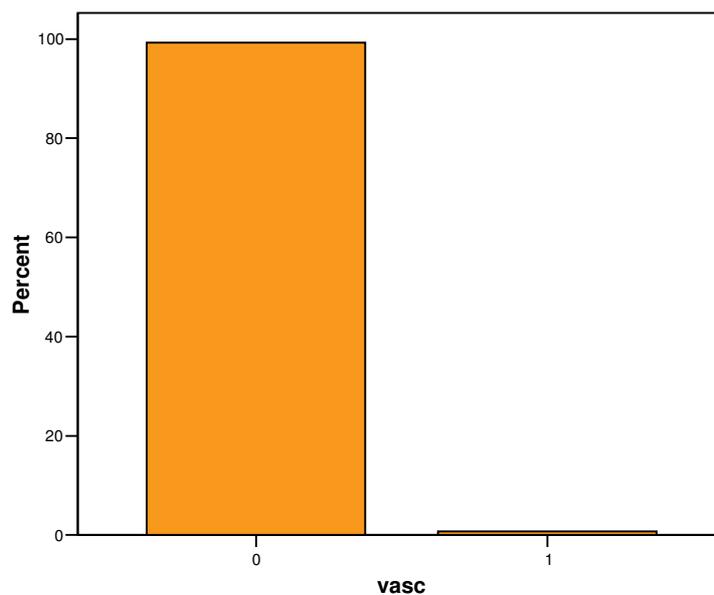
-Vasculitis:

La presencia de vasculitis sólo se constató en 1 caso (0,8%) de sexo femenino, siendo la manifestación extra-articular observada con menor frecuencia.

Tabla 18.- Distribución de la vasculitis

	PRESENCIA	AUSENCIA	TOTAL
Frecuencia	1	132	133
Porcentaje	0,8%	99,2%	100%

Fig 13.- Gráfico de distribución de la vasculitis en la muestra



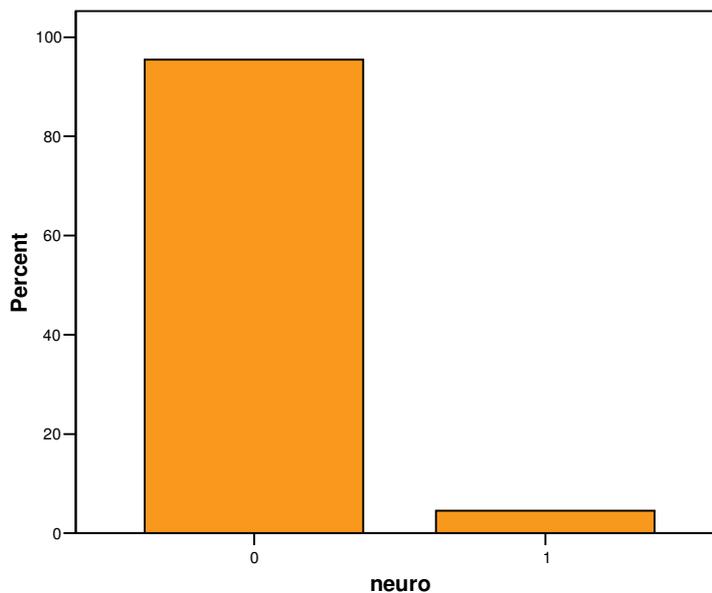
-Neuropatía:

La neuropatía se observó en 6 pacientes (4,5%), todos ellos mujeres.

Tabla 19.- Distribución de la vasculitis en la muestra

	PRESENCIA	AUSENCIA	TOTAL
Frecuencia	6	127	133
Porcentaje	4,5%	95,5%	100%

Fig 14.- Gráfico de distribución de la neuropatía en la muestra



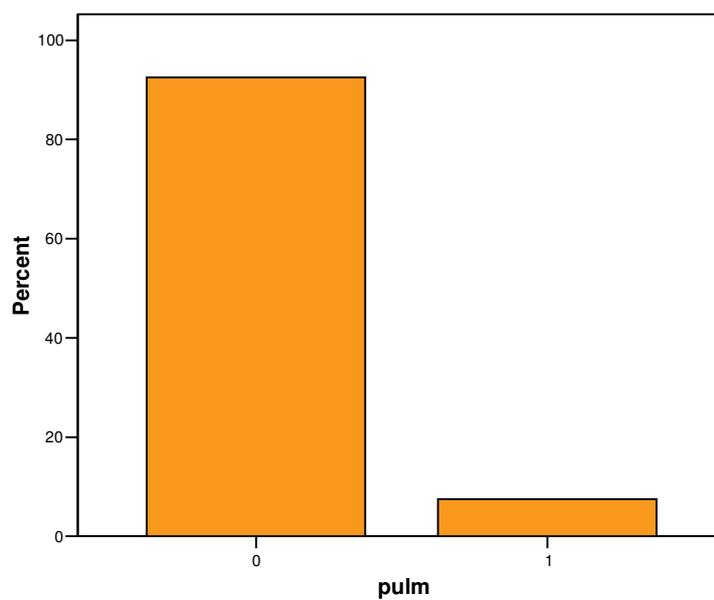
- Afectación pulmonar

Se detectaron 10 casos (7,5%), de los cuales 8 fueron mujeres y 2 varones.

Tabla 20.- Distribución de la afectación pulmonar en la muestra

	PRESENCIA	AUSENCIA	TOTAL
Frecuencia	10	123	133
Porcentaje	7,5%	92,5%	100%

Fig. 15.- Gráfico de distribución de la afectación pulmonar en la muestra



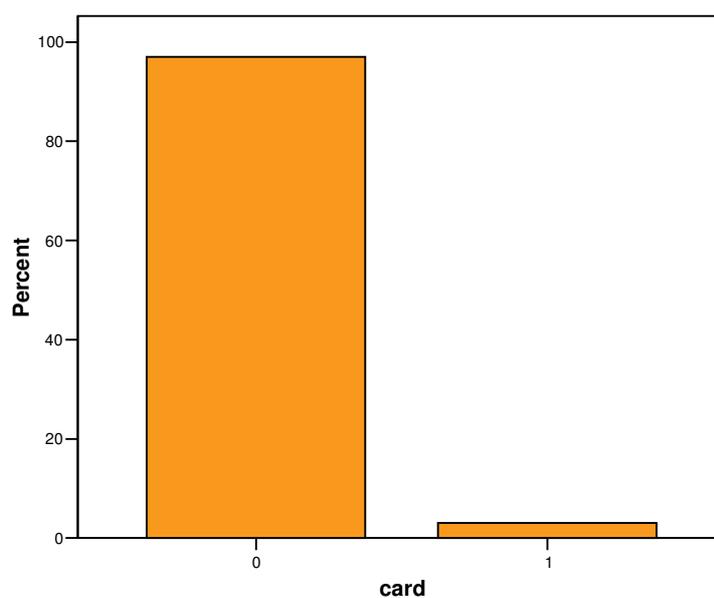
-Afectación cardiaca:

Se detectaron 4 casos (3%) de pacientes que presentaron pericarditis en algún momento de la evolución, todos en mujeres.

Tabla 21.- Distribución de la afectación cardiaca en la muestra

	PRESENTE	AUSENTE	TOTAL
Frecuencia	4	129	133
Porcentaje	3%	97%	100%

Fig 16.- Gráfico de distribución de la afectación cardiaca en la muestra



- Síndrome de Sjögren:

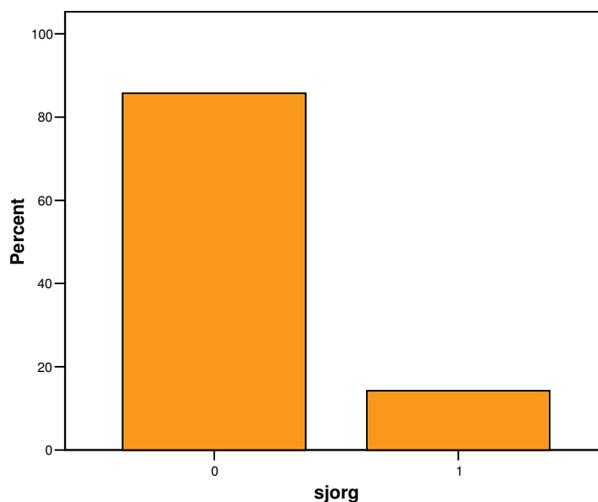
El diagnóstico de Síndrome de Sjögren se observó en 19 pacientes (14,3%), siendo la manifestación extra-articular observada con más frecuencia en los pacientes de la muestra.

Por sexos, de los 19 casos, 17 fueron mujeres y 2 varones. Sin embargo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre sexos para la presencia de Sjögren ($p=0,175$) ya que, como hemos comentado anteriormente y apuntaremos en la discusión, la población de varones es mucho menor que la de mujeres en la muestra.

Tabla 22.- Distribución del Síndrome de Sjögren en la muestra

	PRESENCIA	AUSENCIA	TOTAL
Frecuencia	19	114	133
Porcentaje	14,3%	85,7%	100%

Fig 17.- Gráfico de distribución del Síndrome de Sjögren en la muestra



- Nódulos reumatoides:

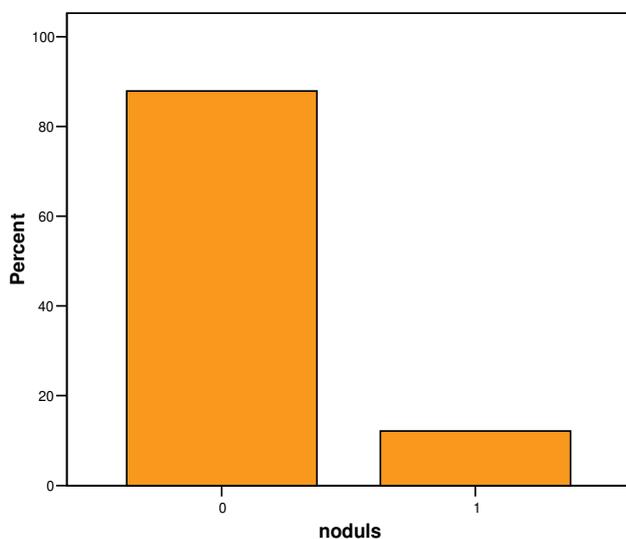
Los nódulos reumatoides aparecieron en 16 pacientes (12%), siendo la segunda manifestación extra-articular observada con más frecuencia en la muestra. Del total de casos, 10 fueron mujeres y 6 varones.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre sexos para la presencia de nódulos ($p=0,109$).

Tabla 23.- Distribución de los nódulos en la muestra

	PRESENCIA	AUSENCIA	TOTAL
Frecuencia	16	117	133
Porcentaje	12%	88%	100%

Fig. 18.- Gráfico de distribución de los nódulos en la muestra



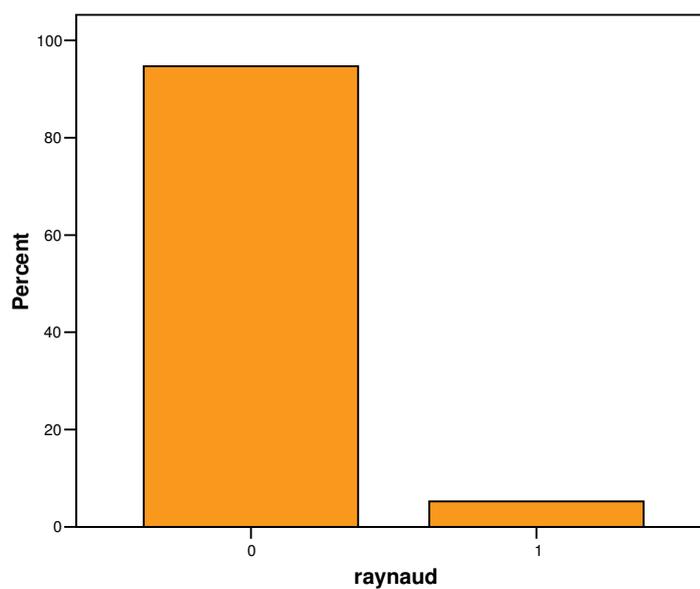
- Síndrome de Raynaud:

El diagnóstico de síndrome de Raynaud fue recogido en 7 pacientes (5,3%), todos ellos mujeres.

Tabla 24- Distribución del síndrome de Raynaud en la muestra

	PRESENCIA	AUSENCIA	TOTAL
Frecuencia	7	126	133
Porcentaje	5,3%	94,7%	100%

Fig 19.- Gráfico de distribución del síndrome de Raynaud



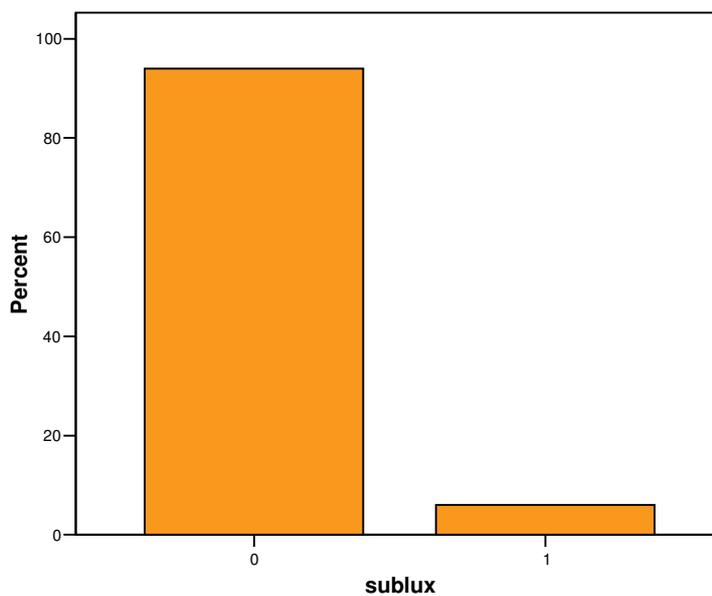
- Subluxación atlo-axoidea

La subluxación radiológica atlas-axis se constató en 8 pacientes (6%), de los que 6 eran mujeres y 2 varones. La media de años de evolución de estos pacientes fue de 28 años, con un rango de años de evolución de 2 a 45 años.

Tabla 25.- Distribución de la subluxación atloaxoidea en la muestra

	PRESENCIA	AUSENCIA	TOTAL
Frecuencia	8	125	133
Porcentaje	6%	94%	100%

Fig 20.- Gráfico de distribución de la subluxación atlo-axoidea en la muestra



● **Prótesis articulares:**

De los 133 pacientes de la muestra, 15 (11,3%) precisaron cirugía para recambio articular protésico de cadera y/o rodilla como consecuencia de la enfermedad.

De ellos, 11 eran mujeres y 4 varones, con una media de edad actual de 64,8 años (rango de edad de 50 a 83 años).

Dos pacientes de sexo femenino precisaron intervención para recambio tanto de cadera como de rodilla.

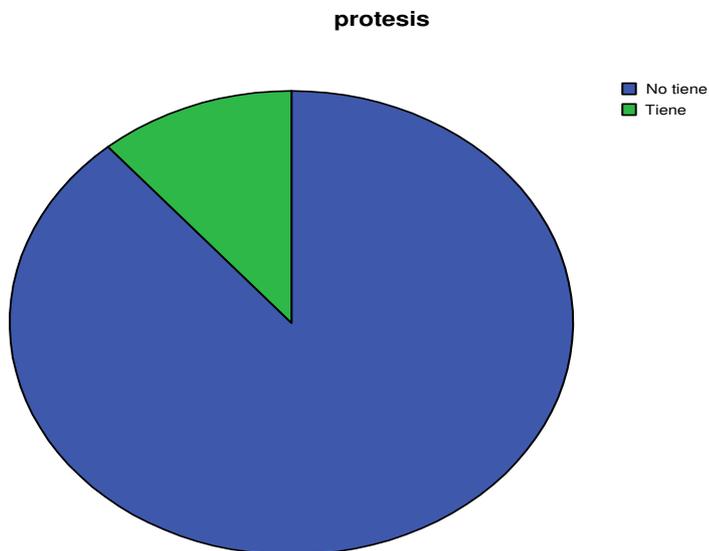
No se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre sexos en cuanto a la cirugía protésica ($p=0,686$).

La media de años de evolución de la enfermedad en el momento que se realizó la cirugía fue de 22,3 años (rango de años de evolución 2-45 años).

Tabla 26.- Distribución de las prótesis articulares en la muestra

	CON PRÓTESIS		SIN PRÓTESIS		TOTAL	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Varón	4	13,4%	26	86,6%	30	22,6%
Mujer	11	10,7%	92	89,3%	103	77,4%
Total	15	11,3%	118	88,7%	133	100%

Fig 21.- Distribución gráfica de las prótesis articulares en la muestra

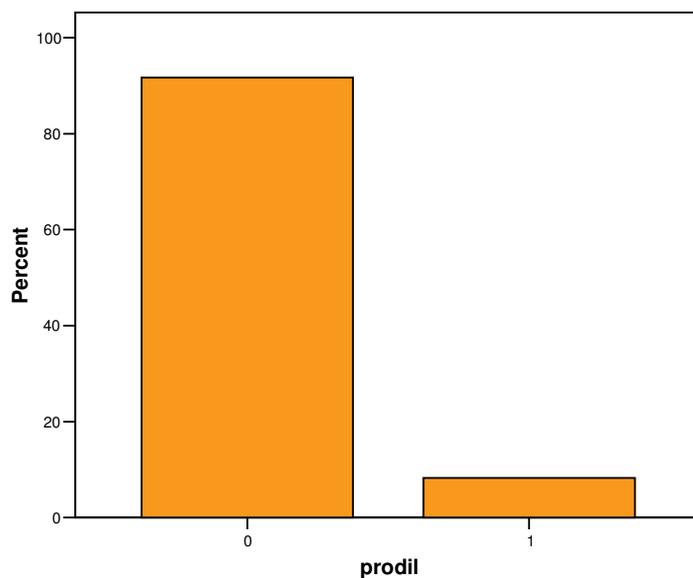


En cuanto a la localización de las prótesis, fueron más numerosas las de rodilla, con 11 casos (8,3%), de los que 8 eran mujeres y 3 varones, con una edad actual media de 66,9 años y una media de 21,4 años de evolución (rango de 2 a 45 años).

Tabla 27.- Distribución de las prótesis de rodilla en la muestra

	CON PRÓTESIS	SIN PRÓTESIS	TOTAL
Frecuencia	11	122	133
Porcentaje	8,3%	91,7%	100%

Fig 22.- Gráfico de distribución de las prótesis de rodilla en la muestra

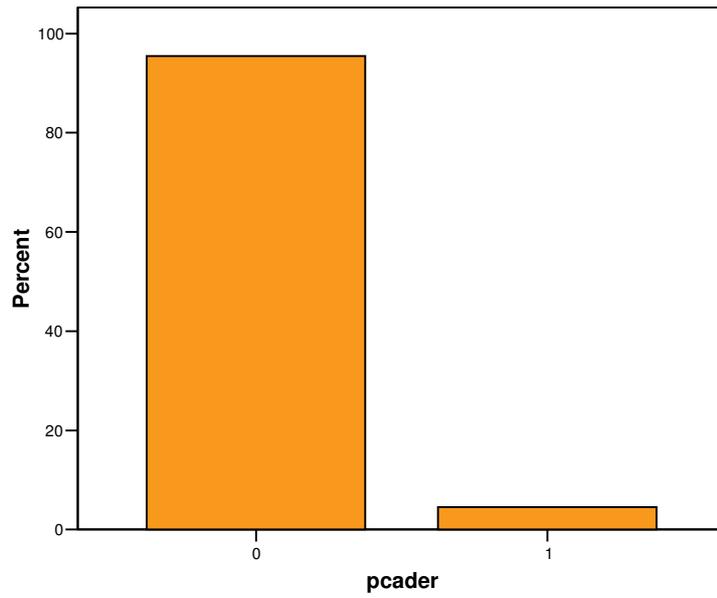


La cirugía protésica de cadera fue necesaria en 6 pacientes (4,5%), de los cuales 5 eran mujeres y 1 varón. La media de edad actual fue de 62,8 años (rango de 50 a 73 años), con una media de 23,3 años de evolución (rango de 6 a 45 años).

Tabla 28.- Distribución de las prótesis de cadera en la muestra

	CON PRÓTESIS	SIN PRÓTESIS	TOTAL
Frecuencia	6	127	133
Porcentaje	4,5%	95,5%	100%

Fig 23.- Gráfico de distribución de las prótesis de cadera



● **Ingresos por brote articular:**

Precisaron ingreso por brote articular en una ó más ocasiones 27 pacientes (20,3%) de la muestra, de los que 20 eran mujeres y 7 varones.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre sexos para el número de ingresos por brote ($p=0,308$), pese a la diferencia numérica, por el desequilibrio entre población masculina y femenina.

Tabla 29.- Distribución de los ingresos por brote en la muestra

	NO INGRESO		1 Ó MÁS INGRESOS		TOTAL	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Varón	23	17,2%	7	5,4%	30	22,6
Mujer	83	62,4%	20	15	103	77,4
Total	106	79,6%	27	20,4%	133	100%

• *Tratamiento farmacológico*

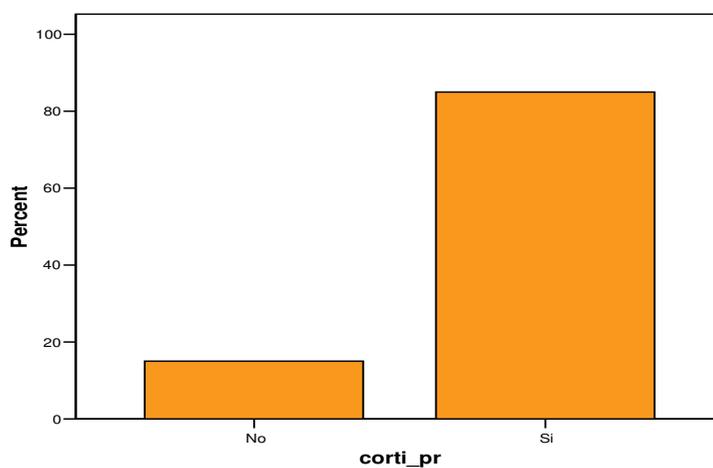
- **ADMINISTRACIÓN PRECOZ DE CORTICOIDES**

El uso precoz de corticoides durante los 3 primeros años de evolución de la enfermedad, se llevó a cabo en 113 pacientes (85%), de los que 26 fueron varones (19,5%) y 87 mujeres (65,4%).

Tabla 30.- Distribución del uso precoz de corticoides en la muestra

	TRATAMIENTO		SIN TRATAMIENTO		TOTAL	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Varón	26	19,5%	4	3%	30	22,6%
Mujer	87	65,5 %	16	12%	103	77,4%
Total	113	85%	20	15%	133	100%

Fig 24.- Gráfico de la administración precoz de corticoides en la muestra



Por sexos, el porcentaje de pacientes con tratamiento precoz con corticoides fue muy elevado tanto para varones (86,6%) como para mujeres (84,4%).

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre sexos para el tratamiento precoz con corticoides ($p=0,767$).

Tabla 31.- Distribución del tratamiento precoz con corticoides en la muestra

		TRATADOS	NO TRATADOS	TOTAL
Varón	Frecuencia	26	4	30
	% respecto al sexo	86,6%	13,4%	100%
Mujer	Frecuencia	87	16	103
	% respecto al sexo	84,4%	15,6%	100%
Total	Frecuencia	113	20	133
	Porcentaje	85%	15%	100%

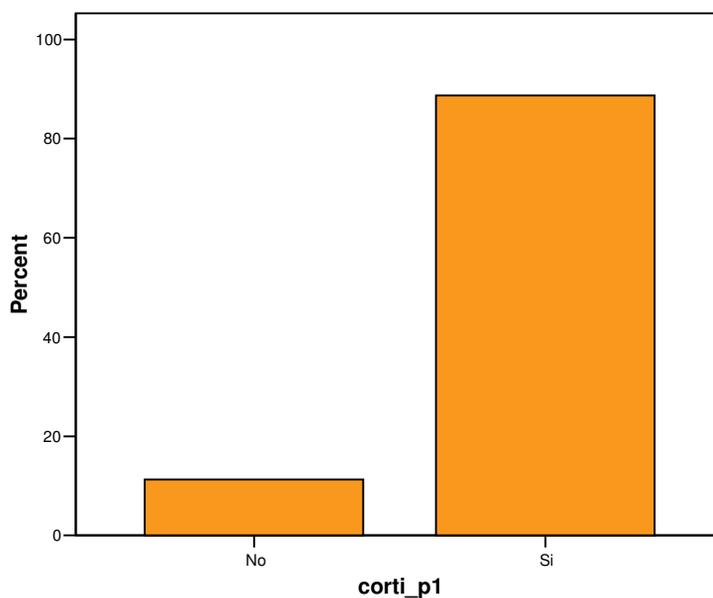
- USO PROLONGADO DE CORTICOIDES

El uso prolongado de corticoides fue observado en 118 pacientes (88,7%), de los que 27 fueron varones (20,3%) y 91 mujeres (68,4%).

Tabla 32.- Distribución de la administración prolongada de corticoides en la muestra

	TRATAMIENTO		SIN TRATAMIENTO		TOTAL	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Varón	27	20,3%	3	2,3%	30	22,6%
Mujer	91	68,4%	12	9%	103	77,4%
Total	118	88,7%	15	11,3%	133	100%

Fig 25.-Gráfico de distribución del uso prolongado de corticoides en los pacientes de la muestra



Por sexos, la administración precoz de corticoides fue observada en el 90% de los varones y en el 88,3% de las mujeres.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre sexos para el tratamiento prolongado con corticoides ($p=0,801$).

Tabla 33.- Distribución por sexos del tratamiento prolongado con corticoides

		TRATADOS	NO TRATADOS	TOTAL
Varón	Frecuencia	27	3	30
	% respecto al sexo	90%	10%	100%
Mujer	Frecuencia	91	12	103
	% respecto al sexo	88,3%	11,7%	100%
Total	Frecuencia	118	103	133
	Porcentaje	88,7%	11,3%	100%

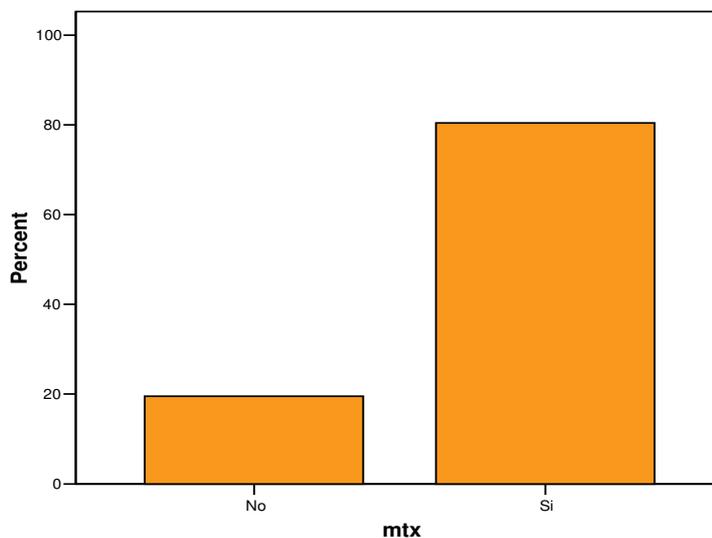
-METOTREXATE (MTX)

Un total de 107 pacientes (80,5%) de la muestra recibieron tratamiento con metotrexate oral o subcutáneo durante más de 6 meses en cualquier momento de la evolución de la enfermedad. De ellos, 25 fueron varones (18,8%) y 82 mujeres (61,7%).

Tabla 34.- Distribución del tratamiento con metotrexate en los pacientes de la muestra

	CON MTX		SIN MTX		TOTAL	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Varón	25	18,8%	5	3,8%	30	22,6%
Mujer	82	61,7%	21	15,8%	103	77,4%
Total	107	80,5%	26	19,5%	133	100%

Fig 26.- Gráfico de distribución del tratamiento con metotrexate en la muestra



Comparando por grupos de sexo, el tratamiento con metotrexate fue más frecuente entre varones (83,3%), que entre mujeres (79,6%).

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre sexos para el tratamiento con metotrexate ($p=0,651$).

Tabla 35.- Distribución por sexos del tratamiento con metotrexate

		CON MTX	SIN MTX	TOTAL
Varón	Frecuencia	25	5	30
	% respecto al sexo	83,3%	16,7%	100%
Mujer	Frecuencia	82	20	103
	% respecto al sexo	79,6%	21,4%	100%
Total	Frecuencia	107	26	133
	Porcentaje	80,5%	19,5%	100%

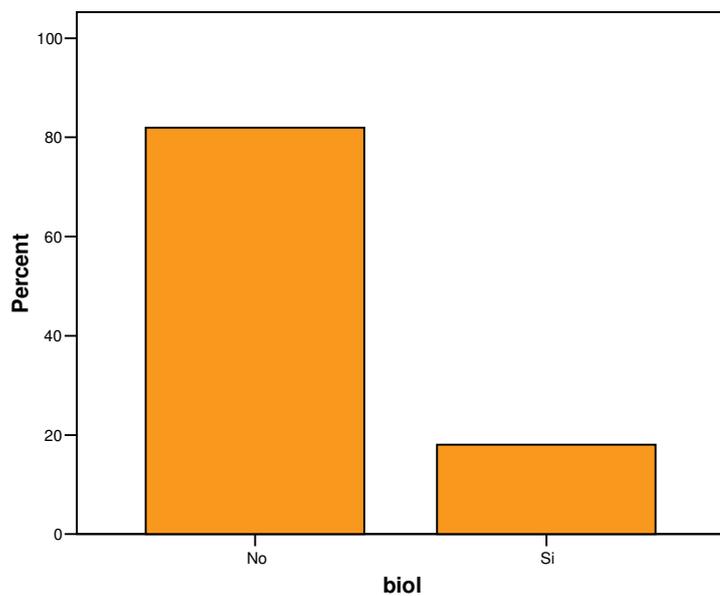
- TRATAMIENTO CON BIOLÓGICOS (BIOL)

El uso de biológicos fue observado en 24 pacientes (18%), de los que 6 fueron varones (4,5%) y 18 mujeres (13,5%).

Tabla 36.- Distribución del uso de biológicos en la muestra

	CON BIOLÓGICOS		SIN BIOLOGICOS		TOTAL	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Varón	6	4,5%	24	18%	30	22,6%
Mujer	18	13,5%	85	64%	103	77,4%
Total	24	18%	109	82%	133	100%

Fig 27.- Gráfico de distribución del uso de biológicos en la muestra



Por sexos, la administración de fármacos anti-TNF fue observada en el 20% de los varones y en el 17,6% de las mujeres.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre sexos para el tratamiento con biológicos ($p=0,752$).

Tabla 37.- Distribución por sexos del tratamiento con biológicos

		CON BIOL	SIN BIOL	TOTAL
Varón	Frecuencia	6	24	30
	% respecto al sexo	20%	80%	100%
Mujer	Frecuencia	18	85	103
	% respecto al sexo	17,6%	82,5%	100%
Total	Frecuencia	24	109	133
	Porcentaje	18%	82%	100%

III.-VARIABLES RELACIONADAS CON LA MORBILIDAD CARDIOVASCULAR.

1).- Factores de riesgo cardiovascular

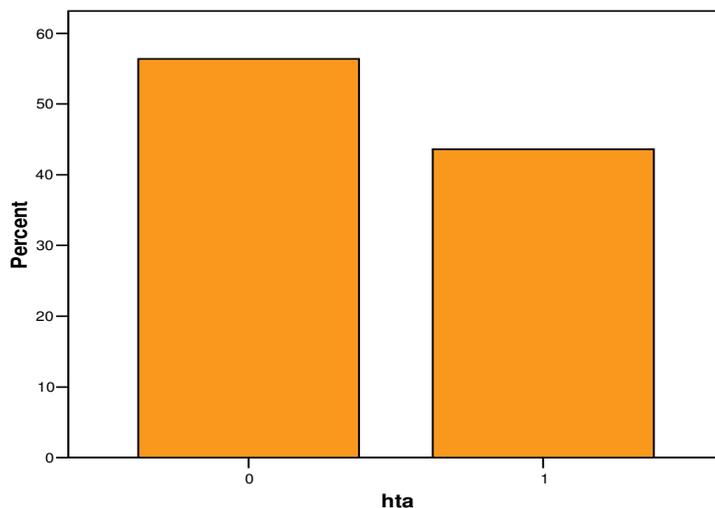
-HTA: prevalencia y tratamiento

Se contabilizaron un total de 58 pacientes hipertensos (43,6%), de los que 11 fueron varones (8,3%) y 47 mujeres (35,3%).

Tabla 38.- Distribución de la HTA en los pacientes de la muestra

	HIPERTENSOS		NO HIPERTENSOS		TOTAL	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Varón	11	8,3%	19	14,3%	30	22,6%
Mujer	47	35,3%	56	42,1%	103	77,4%
Total	58	43,6%	75	56,4%	133	100%

Fig 28.- Gráfico de distribución de la HTA en la muestra



Comparando por grupos de sexo, la HTA fue observada con mayor frecuencia entre mujeres (45,7%), que entre varones (36,7%).

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre sexos para la presencia de HTA ($p=0,384$).

Tabla.39.- Distribución de los pacientes hipertensos según el sexo

		HIPERTENSOS	NO HIPERTENSOS	TOTAL
Varón	Frecuencia	11	19	30
	% respecto al sexo	36,7%	63,3%	100%
Mujer	Frecuencia	47	56	103
	% respecto al sexo	45,7%	54,3%	100%
Total	Frecuencia	58	75	133
	Porcentaje	43,6%	56,4%	100%

En cuanto al tratamiento para la HTA, 52 pacientes (89,6%) de los 58 pacientes hipertensos recibían tratamiento farmacológico.

Tabla 40.- Distribución del tratamiento de la HTA en la muestra

	TRATADOS	NO TRATADOS	TOTAL
Frecuencia	52	6	58
Porcentaje	89,6%	10,4%	100%

Por sexos, los varones hipertensos reciben tratamiento para la HTA en un 81,8% de los casos frente al 91,4% de las mujeres hipertensas.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre sexos en el tratamiento de la HTA ($p=0,246$).

Tabla 41.- Distribución por sexos del tratamiento de la HTA en la muestra

		TRATADOS	NO TRATADOS	TOTAL
Varón	Frecuencia	9	2	11
	% respecto al sexo	81,8%	18,2%	100%
Mujer	Frecuencia	43	4	47
	% respecto al sexo	91,4%	8,6%	100%
Total	Frecuencia	52	6	58
	Porcentaje	89,6%	10,4%	100%

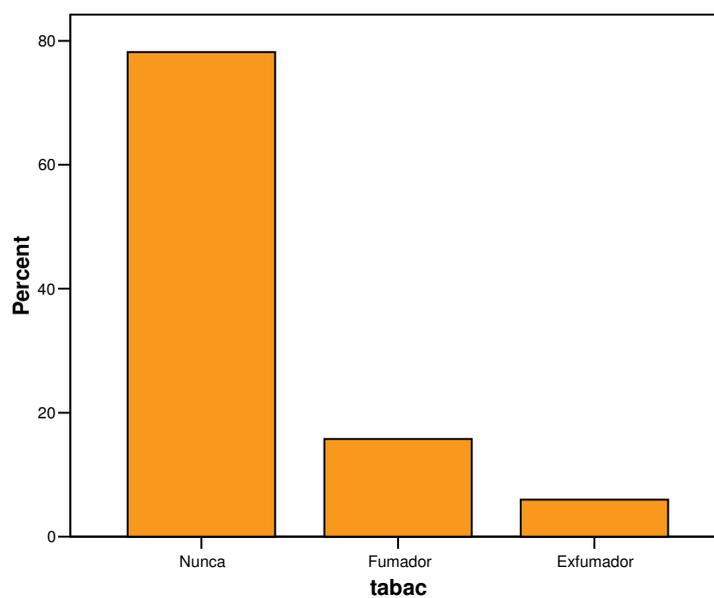
- TABAQUISMO

De los pacientes de la muestra, 104 nunca fumaron (78,2%), 21 eran fumadores activos (15,8%) en el momento del estudio, y 8 eran ex-fumadores (6%).

Tabla 42.- Distribución del tabaquismo en la muestra

	NUNCA FUMADOR	FUMADOR ACTIVO	EX-FUMADOR	TOTAL
Frecuencia	104	21	8	133
Porcentaje	78,2%	15,8%	6%	100%

Fig 29.- Gráfico de distribución del tabaquismo en la muestra



Respecto a la comparación de la muestra por sexo, existen más pacientes que nunca han fumado en el grupo de sexo femenino (89,3%), mientras que los fumadores actuales predominan en el grupo de sexo masculino. Esta diferencia respecto al tabaquismo actual resultó estadísticamente significativa ($p < 0,001$).

Tabla 43.- Distribución por sexos del tabaquismo en la muestra

		NUNCA FUMADOR	FUMADOR ACTUAL	EX - FUMADOR	TOTAL
Varón	Frecuencia	12	14	4	30
	% respecto al sexo	40%	46,6%	13,4%	100%
Mujer	Frecuencia	92	7	4	103
	% respecto al sexo	89,3%	6,8%	3,9%	100%
Total	Frecuencia	104	21	8	133
	Porcentaje	78,2%	15,8%	6%	100%

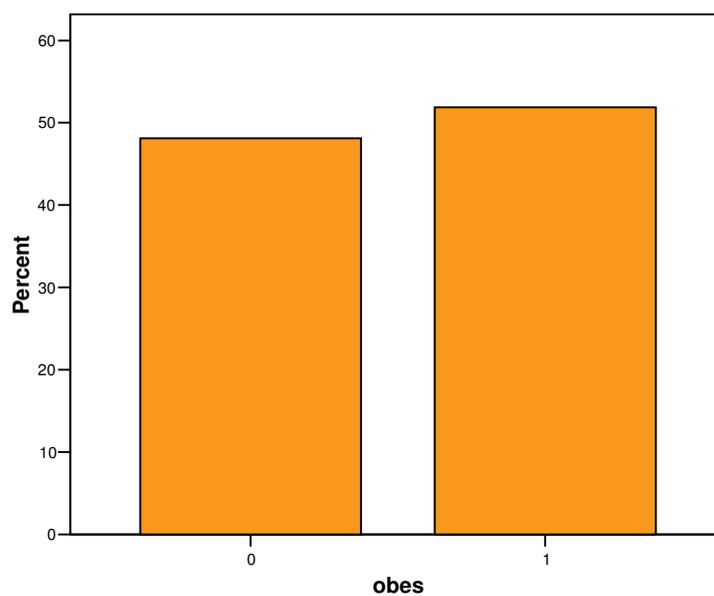
-OBESIDAD

Se observó obesidad en 69 pacientes (51,9%) de la muestra, de los que 53 eran mujeres (39,8%) y 16 varones (12%).

Tabla 44.- Distribución de la obesidad en los pacientes de la muestra

	OBESOS		NO OBESOS		TOTAL	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Varón	16	12%	14	10,5%	30	22,6%
Mujer	53	39,8%%	50	37,6%	103	77,4%
Total	69	51,9%	64	48,1%	133	100%

Fig 30.- Gráfico de distribución de la obesidad en la muestra



Si comparamos por sexo, el porcentaje de obesos es similar entre los dos grupos, afectando a un 53,4% de los varones y un 51,5% de las mujeres.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre sexos para la obesidad ($p=0,856$).

Tabla 45.- Distribución por sexos de la obesidad en la muestra

		OBESOS	NO OBESOS	TOTAL
Varón	Frecuencia	16	14	30
	% respecto al sexo	53,4%	46,6%	100%
Mujer	Frecuencia	53	50	103
	% respecto al sexo	51,5%	48,5%	100%
Total	Frecuencia	69	64	133
	Porcentaje	51,9%	48,1%	100%

En cuanto a la **Diabetes Mellitus**, sólo se recogieron 3 casos, por lo que esta variable no ha sido incluida en el estudio para su tratamiento estadístico, debido al bajo número de casos.

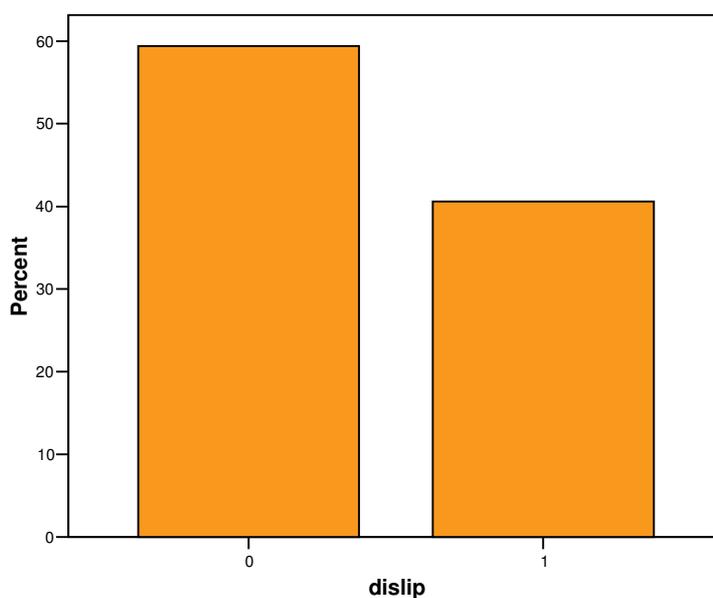
- DISLIPEMIA: PREVALENCIA Y TRATAMIENTO.

Se observaron 54 casos (40,6%) de pacientes con dislipemia, de los que 10 fueron varones (7,5%) y 44 mujeres (33,1%).

Tabla 46.- Distribución de la dislipemia en los pacientes de la muestra

	DISLIPÉMICOS		NO DISLIPÉMICOS		TOTAL	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Varón	10	7,5%	20	15,0%	30	22,6%
Mujer	44	33,1%	59	44,4%	103	77,4%
Total	54	40,6%	79	59,4%	133	100%

Fig 31.- Gráfico de distribución de la dislipemia en la muestra



Si comparamos la muestra por sexos, se observó mayor porcentaje de dislipemia entre pacientes de sexo femenino (42,8%) que entre el grupo de sexo masculino (33,4%).

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre sexos para la dislipemia ($p=0,357$).

Tabla 47.- Distribución de la dislipemia por sexos en los pacientes de la muestra

		DISLIPÉMICOS	NO DISLIPÉMICOS	TOTAL
Varón	Frecuencia	10	20	30
	% respecto al sexo	33,4%	66,6%	100%
Mujer	Frecuencia	44	59	103
	% respecto al sexo	42,8%	57,2%	100%
Total	Frecuencia	54	79	133
	Porcentaje	40,6%	59,4%	100%

Respecto al tratamiento de la dislipemia, sólo 18 pacientes (33,4%) de los 54 con esta patología recibía tratamiento.

Tabla 48.- Distribución del tratamiento de la dislipemia en la muestra

	TRATADOS	NO TRATADOS	TOTAL
Frecuencia	18	36	54
Porcentaje	33,4%	66,6%	100%

Si comparamos el tratamiento de la dislipemia por sexos, aunque ambos grupos están infratratados, existe mayor porcentaje de pacientes no tratados entre mujeres (68,2%) que entre varones (60%).

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre sexos en el tratamiento de la dislipemia ($p=0,971$).

Tabla 49.- Distribución por sexos del tratamiento de la dislipemia en la muestra

		TRATADOS	NO TRATADOS	TOTAL
Varón	Frecuencia	4	6	10
	% respecto al sexo	40%	60%	100%
Mujer	Frecuencia	14	30	44
	% respecto al sexo	31,8%	68,2%	100%
Total	Frecuencia	18	36	54
	Porcentaje	33,4%	66,6%	100%

• **Eventos cardiovasculares (ECV) en la muestra**

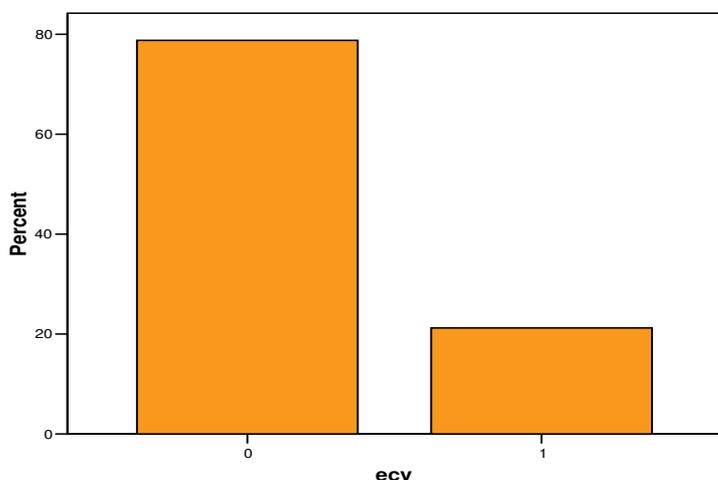
El antecedente de haber padecido uno ó más eventos cardiovasculares (ECV) fue observado en 29 pacientes (21,8%) de la muestra, de los que 19 fueron mujeres (12,8%) y 10 varones (9%). 3 pacientes, todas de sexo femenino, sufrieron más de un ECV.

Todos los eventos cardiovasculares observados ocurrieron posteriormente al diagnóstico de AR.

Tabla 50.- Distribución de los eventos cardiovasculares en la muestra

	CON ECV		SIN ECV		TOTAL	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Varón	12	9%	18	13,6%	30	22,6%
Mujer	17	12,8%	86	64,6%	103	77,4%
Total	29	21,8%	104	78,2%	133	100%

Fig 32.- Gráfico de distribución de los ECV en la muestra



- *Tipos de ECV observados*

-CARDIOPATIA ISQUEMICA (CPI)

La cardiopatía isquémica fue el ECV observado con mayor frecuencia con 14 casos (10,5%).

Por sexos, la CPI fue observada en 8 mujeres y en 6 varones. La media de edad actual de estos pacientes fue de 71,2 años. La media de años de evolución fue de 15,9 años.

Tabla 51.- Distribución de la CPI en los pacientes de la muestra

	CON CPI		SIN CPI		TOTAL	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Varón	6	4,5%	24	18,1%	30	22,6%
Mujer	8	6,0%	95	71,4%	103	77,4%
Total	14	10,5%	119	89,5%	133	100%

-ACCIDENTE CEREBROVASCULAR (ACV)

Los ACVs fueron los segundos ECVs observados con mayor frecuencia, con 8 casos (6%), de los que 4 fueron varones y 4 mujeres.

La media de edad actual de estos pacientes fue de 76,5 años, con una media de 11,6 años de evolución.

Tabla 52.- Distribución de los ACV en los pacientes de la muestra

	CON ACV		SIN ACV		TOTAL	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Varón	4	3%	26	19,6%	30	22,6%
Mujer	4	3%	99	74,4%	103	77,4%
Total	8	6%	125	94%	133	100%

- INSUFICIENCIA CARDIACA (IC)

Se observaron 4 casos de IC, todos en mujeres. La edad media actual de estos pacientes fue de 76, 2 años. La media de años de evolución fue de 15,7 años

Tabla 53.- Distribución de la IC en los pacientes de la muestra

	CON IC		SIN IC		TOTAL	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Varón	0	0%	30	22,6%	30	22,6%
Mujer	4	3%	99	74,4%	103	77,4%
Total	4	3%	129	97%	133	100%

- TROMBOSIS VENOS PROFUNDA (TVP)

La TVP fue el ECV observado con menor frecuencia con 3 casos (2,3%), de los que 2 fueron mujeres y 1 varón.

La edad media actual observada fue de 64,3 años. La media de años de evolución fue de 7 años.

Tabla 54.- Distribución de la TVP en los pacientes de la muestra

	CON TVP		SIN TVP		TOTAL	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Varón	2	1,5%	28	21,1%	30	22,6%
Mujer	1	0,8%	102	76,6%	103	77,4%
Total	3	2,3%	130	97,7%	133	100%

Sólo se observó un caso de **Tromboembolismo Pulmonar (TEP)** que no ha sido incluido en el estudio para su tratamiento estadístico.

IV.- RELACIÓN ENTRE LOS PARAMETROS DE LA ENFERMEDAD Y LA PRESENCIA DE ECV.

•Sexo

Comparando la muestra por grupos de sexo, se observó mayor porcentaje estadísticamente significativo ($p=0,013$) de eventos cardiovasculares entre varones (40%) que entre mujeres (16,5%),

Tabla 55.- Distribución por sexos de los ECV en la muestra

		CON ECV	SIN ECV	TOTAL
Varón	Frecuencia	12	18	30
	% respecto al sexo	40%	60%	100%
Mujer	Frecuencia	17	86	103
	% respecto al sexo	16,5%	83,5%	100%
Total	Frecuencia	29	104	133
	Porcentaje	21,8%	78,2%	100%

• *Edad actual, edad de inicio y edad de diagnóstico*

La media de edad actual en el grupo de pacientes con ECV fue de 73 años con un rango de edad de 53 a 89 años.

La media de edad de inicio de los síntomas fue de 59,5 años. La edad media de diagnóstico de la enfermedad fue de 62 años.

Se observó que los pacientes con ECV tenían una edad media (actual, al inicio de los síntomas y al diagnóstico) superior a la de la muestra. Esta diferencia en la edad para el grupo de ECV resultó estadísticamente significativa ($p < 0,001$).

Tabla 56.- Medidas de tendencia central de los pacientes de la muestra según los ECV

EDAD	ECV	Frecuencia	Media	Desv. Estándar	Error estándar
Actual	Sin ECV	104	62,29	12,264	1,203
	Con ECV	29	73,07	8,898	1,682
Inicio	Sin ECV	104	48,83	13,453	1,319
	Con ECV	29	59,50	13,591	2,568
Diagnost.	Sin ECV	104	51,98	12,460	1,222
	Con ECV	29	62,00	10,985	2,076

• *Años de evolución y decalage*

La media de años de evolución fue de 13,8 años. No se observaron diferencias estadísticamente significativas para los pacientes con ECV en esta variable ($p=0,787$).

La media de años de decalage fue de 3,28 años. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo con ECV y el resto de la muestra para este parámetro ($p=0,497$).

• *Formas de inicio de la enfermedad*

El inicio poliarticular fue observado con mayor porcentaje en el grupo de pacientes con ECV (86,3%), que en el grupo sin ECV (46,2%). El predominio de la forma poliarticular en los pacientes con ECV resultó estadísticamente significativo ($p<0,001$).

Tabla 57.- Formas de inicio de la enfermedad por grupos según ECV

		ECV		TOTAL
		Ausente	Presente	
INICIO	OLIGO	56 (53,8%)	4 (13,7%)	60 (45,1%)
	POLI	48 (46,2%)	25 (86,3%)	73 (54,9%)
TOTAL		104 (100%)	29 (100%)	133 (100%)

• *Parámetros analíticos.*

- **HLA DR4:**

El HLA DR4 fue observado con un porcentaje ligeramente mayor en el grupo con ECV (48,3%), que en el grupo sin ECV (43,3%). Esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0,765$).

Tabla 58.- Distribución del HLA DR4 por grupos según ECV

		ECV		TOTAL
		Ausente	Presente	
DR4	Negativo	59 (56,7%)	15 (51,7%)	74 (55,6%)
	Positivo	45 (43,3%)	14 (48,3%)	59 (44,4%)
TOTAL		104 (100%)	29 (100%)	133 (100%)

- FACTOR REUMATOIDE (FR):

El FR positivo fue observado con una frecuencia porcentual ligeramente mayor en el grupo sin ECV (67,4%), que en grupo con ECV (65,6%), sin que esta diferencia resultara estadísticamente significativa ($p=0,763$).

Tabla 59.- Distribución del FR por grupos según ECV

		ECV		TOTAL
		Ausente	Presente	
FR	Negativo	34 (32,6%)	10 (34,4%)	44 (33,1%)
	Positivo	70 (67,4%)	19 (65,6%)	89 (66,9%)
TOTAL		104 (100%)	29 (100%)	133 (100%)

- ANTICUERPOS ANTINUCLEARES (ANA):

Los ANA positivos se observaron con mayor porcentaje en el grupo sin ECV (22,2%) que en el que había padecido ECV (13,8%), aunque esta diferencia no resultó estadísticamente significativa ($p=0,362$).

Tabla 60.- distribución de los ANA por grupos según ECV

		ECV		TOTAL
		Ausente	Presente	
ANA	Negativo	81 (77,8%)	25 (86,2%)	106 (79,7%)
	Positivo	23 (22,2%)	4 (13,8%)	27 (20,3%)
TOTAL		104 (100%)	29 (100%)	133 (100%)

• *Erosiones radiológicas (E-RX)*

Las erosiones radiológicas se observaron con mayor porcentaje en los pacientes sin ECV (62,5%) que en los que lo presentaron (51,7%). Esta diferencia no resultó estadísticamente significativa ($p=0,391$).

Tabla 61.- Distribución de las E-Rx por grupos según ECV

		ECV		TOTAL
		Ausente	Presente	
E -RX	Ausentes	39 (37,5%)	14 (48,3%)	53 (39,8%)
	Presentes	65 (62,5%)	15 (51,7%)	80 (60,2%)
TOTAL		104 (100%)	29 (100%)	133 (100%)

• *Manifestaciones extra-articulares (ex -AR)*

La presencia de manifestaciones extra-articulares fue observada con un porcentaje ligeramente mayor en el grupo sin ECV (35,5%), que en el que presentó ECV (34,4%).

Esta diferencia en cuanto a las manifestaciones extra-articulares no fue estadísticamente significativa ($p=0,888$).

Tabla 62.- Distribución de las ExAR por grupos según ECV

		ECV		TOTAL
		Ausente	Presente	
Ex - AR	Ausente	67 (64,5%)	19 (65,6%)	86 (64,6%)
	Presente	37 (35,5%)	10 (34,4%)	47 (35,4%)
TOTAL		104 (100%)	29 (100%)	133 (100%)

-CRIOGLOBULINAS (CRIO)

La presencia de crioglobulinemia se observó con mayor porcentaje en el grupo de pacientes sin ECV (9,6%) que en el grupo que lo presentó (6,8%).

La diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0,686$).

Tabla 63.- Distribución de las crioglobulinas por grupos según ECV

		ECV		TOTAL
		Ausente	Presente	
CRIO	Ausente	94 (90,4%)	27 (93,2%)	121 (91%)
	Presente	10 (9,6%)	2 (6,8%)	12 (9%)
TOTAL		104 (100%)	29 (100%)	133 (100%)

-AFECTACIÓN PULMONAR (PULM)

La afectación pulmonar se observó con mayor porcentaje en el grupo de pacientes con ECV (13,8%), que en el grupo sin ECV (5,8%). No se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,131$).

Tabla 64.- distribución de la afectación pulmonar por grupos según ECV

		ECV		TOTAL
		Ausente	Presente	
PULM	Ausente	98 (94,2%)	25 (86,2%)	123 (92,5%)
	Presente	6 (5,8%)	4 (13,8%)	10 (7,5%)
TOTAL		104 (100%)	29 (100%)	133 (100%)

- SÍNDROME DE SJÖGREN

La presencia de Síndrome de Sjögren se observó con mayor porcentaje en el grupo de pacientes sin ECV (15,4%) que en el grupo con ECV (10,4%).

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos ($p=0,532$)

Tabla 65.- Distribución del Sjögren por grupos según ECV

		ECV		TOTAL
		Ausente	Presente	
SJÖG	Ausente	88 (84,6%)	26 (89,6%)	114 (85,7%)
	Presente	16 (15,4%)	3 (10,4%)	19 (14,3%)
TOTAL		104 (100%)	29 (100%)	133 (100%)

- NÓDULOS REUMATOIDES

Los nódulos reumatoides fueron observados con mayor porcentaje en el grupo de pacientes con ECV (17,2%), que en los que no sufrieron ECV (10,5%).

No se observaron diferencias estadísticamente significativas para la presencia de nódulos entre los dos grupos ($p=0,261$)

Tabla 66.- Distribución de los nódulos reumatoideos por grupos según ECV

		ECV		TOTAL
		Ausente	Presente	
NODUL	Ausente	93 (89,5%)	24 (82,8%)	117 (88%)
	Presente	11 (10,5%)	5 (17,2%)	16 (12%)
TOTAL		104 (100%)	29 (100%)	133 (100%)

Las variables vasculitis, afectación pulmonar, afectación cardiaca, Raynaud y subluxación atlo-axoidea no tenían suficientes casos, por lo que quedaron englobadas en la variable manifestaciones extra-articulares.

- **Prótesis**

La cirugía protésica fue observada con un porcentaje ligeramente mayor entre pacientes sin ECV (11,6%) que en pacientes con ECV (10,4%).

No se observaron diferencias estadísticamente significativas para la cirugía protésica entre los dos grupos ($p=0,903$).

Tabla 67.- Distribución de las prótesis por grupos según ECV

		ECV		TOTAL
		Ausente	Presente	
PROTESIS	Ausente	92 (88,4%)	26 (89,6%)	118 (88,8%)
	Presente	12 (11,6%)	3 (10,4%)	15 (11,2%)
TOTAL		104 (100%)	29 (100%)	133 (100%)

• *Tratamiento*

- **TRATAMIENTO PRECOZ CON CORTICOIDES:**

El tratamiento precoz con corticoides fue observado con un porcentaje ligeramente mayor entre pacientes sin ECV (84,6%), que en los que lo padecieron (82,8%).

No se observaron diferencias estadísticamente significativas para el tratamiento precoz con corticoides entre los dos grupos ($p=0,886$).

Tabla 68.- Distribución del tratamiento precoz con corticoides por grupos según ECV

		ECV		TOTAL
		Ausente	Presente	
CORTI. PRECOZ	Ausente	16 (15,4%)	4 (17,2%)	20 (15%)
	Presente	88 (84,6%)	25 (82,8%)	113 (85%)
TOTAL		104 (100%)	29 (100%)	133 (100%)

- TRATAMIENTO PROLONGADO CON CORTICOIDES:

En cuanto al tratamiento prolongado con corticoides, se observó un mayor porcentaje para el grupo con ECV (96,5%), que para los que no lo padecieron (86,5%).

No se observaron diferencias estadísticamente significativas para el tratamiento prolongado con corticoides entre los dos grupos ($p=0,143$).

Tabla 69.- Distribución del tratamiento prolongado con corticoides por grupos según ECV

		ECV		TOTAL
		Ausente	Presente	
CORTI. PROLON.	Ausente	14 (13,5%)	1 (3,5%)	15 (11,3%)
	Presente	90 (86,5%)	28 (96,5%)	118 (88,7%)
TOTAL		104 (100%)	29 (100%)	133 (100%)

- TRATAMIENTO CON METOTREXATE:

El tratamiento con metotrexate (MTX), fue observado con mayor porcentaje entre los pacientes sin ECV (82,6%), que entre los que lo padecieron (72,5%).

No se observaron diferencias estadísticamente significativas para el tratamiento prolongado con corticoides entre los dos grupos ($p=0,183$).

Tabla 70.- Distribución del tratamiento con metotrexate por grupos según ECV

		ECV		TOTAL
		Ausente	Presente	
MTX	Ausente	18 (17,4%)	8 (28,5%)	26 (19,5%)
	Presente	86 (82,6%)	21 (72,5%)	107 (80,5%)
TOTAL		104 (100%)	29 (100%)	133 (100%)

- TRATAMIENTO CON BIOLÓGICOS:

El tratamiento con biológicos fue observado con un porcentaje ligeramente mayor entre pacientes no padecieron ECV (19,3%), que entre los que lo padecieron (17,2%).

No se observaron diferencias estadísticamente significativas para el tratamiento prolongado con corticoides entre los dos grupos ($p=0,547$).

Tabla 71.- Distribución del tratamiento con biológicos por grupos según ECV

		ECV		TOTAL
		Ausente	Presente	
BIOLOG.	Ausente	84 (80,7%)	25 (82,8%)	109 (82%)
	Presente	20 (19,3%)	4 (17,2%)	24 (18%)
TOTAL		104 (100%)	29 (100%)	133 (100%)

V.- RELACION ENTRE LA MORBILIDAD CARDIOVASCULAR Y LA PRESENCIA DE ECV.

-HTA

La HTA fue observada con mayor porcentaje entre los pacientes que sufrieron ECV (89,6%), que entre los que no lo sufrieron (33,6%). Esta diferencia resultó estadísticamente significativa ($p < 0,001$).

Tabla 72.- Distribución de la HTA por grupos según ECV

		ECV		TOTAL
		Ausente	Presente	
HTA	Ausente	69 (66,4%)	6 (10,4%)	75 (56,4%)
	Presente	35 (33,6%)	23 (89,6%)	58 (43,6%)
TOTAL		104 (100%)	29 (100%)	133 (100%)

En cuanto al tratamiento de la HTA, observamos que un 13% de los pacientes que habían padecido ECV no recibían tratamiento antihipertensivo pese a sus antecedentes cardiovasculares.

Tabla 73.- Distribución del tratamiento antihipertensivo en los pacientes hipertensos de la muestra según ECV

		ECV		TOTAL
		Ausente	Presente	
HIPERTENSOS	Tratados	32 (91,5%)	20 (87%)	52 (89,7%)
	Sin tratar	3 (8,5%)	3 (13%)	6 (10,3%)
TOTAL		35 (100%)	23 (100%)	58 (100%)

-TABAQUISMO:

En la variable tabaquismo, se desecharon los casos de pacientes ex -fumadores por la baja frecuencia observada (8 casos). El tabaquismo activo se observó con mayor porcentaje entre los pacientes que habían sufrido ECV (22,2%) que entre los que no lo habían padecido (15,3%).

No se observaron diferencias estadísticamente significativas para el tabaquismo entre los dos grupos ($p=0,348$).

Tabla 74.- Distribución del tabaquismo en la muestra por grupos según ECV

		ECV		TOTAL
		Ausente	Presente	
TABAQUISMO	Ausente	83 (84,7%)	21 (77,8%)	104 (78,2%)
	Presente	15 (15,3%)	6 (22,2%)	21 (15,8%)
TOTAL		98 (100%)	27 (100%)	125 (100%)

-OBESIDAD:

La obesidad fue observada con mayor porcentaje entre los pacientes con ECV (75,8%) que entre los que no lo padecieron (45,2%).

Esta diferencia para el grupo de pacientes con ECV está en el límite de significación ($p=0,005$).

Tabla 75.- Distribución de la obesidad en la muestra por grupos según ECV

		ECV		TOTAL
		Ausente	Presente	
OBESIDAD	Ausente	57 (54,8%)	7 (24,2%)	64 (48,1%)
	Presente	47 (45,2%)	22 (75,8%)	69 (51,9%)
TOTAL		104 (100%)	29 (100%)	133 (100%)

-DISLIPEMIA:

La dislipemia se observó con un porcentaje mucho mayor entre pacientes con ECV (51,8%), que entre los que no presentaron ECV (37,5%).

No se observaron diferencias estadísticamente significativas para la dislipemia entre los dos grupos ($p=0,125$).

Tabla 76.- Distribución de la dislipemia por grupos según ECV

		ECV		TOTAL
		Ausente	Presente	
DISLIPEMIA	Ausente	65 (62,5%)	14 (48,2%)	79 (59,4%)
	Presente	39 (37,5%)	15 (51,8%)	54 (40,6%)
TOTAL		104 (100%)	29 (100%)	133 (100%)

Observamos que un 26,6% de los pacientes dislipémicos de la muestra, no llevaba tratamiento hipolipemiente pese haber sufrido un ECV.

Tabla 77.- Distribución del tratamiento hipolipemiente entre los pacientes con dislipemia de la muestra según ECV

		ECV		TOTAL
		Ausente	Presente	
DISLI PEMIA	Tratados	7 (18%)	11(73,4%)	18 (33,4%)
	Sin tratar	32 (20%)	4 (26,6%)	36 (66,6%)
TOTAL		39 (100%)	15 (100%)	54 (100%)

En el capítulo siguiente procederemos al análisis bivalente de las principales variables de la muestra.

VI.- ANALISIS BIVARIANTE.

	Muestra (n=133)	Pacientes con ECV (n=29)	Pacientes sin ECV (n=104)	Odds Ratio (OR)	Intervalo de Confianza 95% (IC)		p-valor
					Superior	Inferior	
Sexo (% mujeres)	103 (77,4%)	17 (60,0%)	86 (83,5%)	0.321	0.130	0.806	0.013
HLA DR4 (%)	59 (44,4%)	14(48,3%)	45(43,3%)	1.136	0.492	2.627	0.765
Factor reumatoide (%)	89 (66,9%)	19 (65,6%)	70 (67,4%)	0.874	0.364	2.098	0.763
Manif extraarticular (%)	47 (35,4%)	10 (34,4%)	37 (35,5%)	1.065	0.443	2.563	0.888
Prótesis (%)	15 (11,3%)	3 (10,4%)	12 (11,6%)	0.920	0.241	3.514	0.903
Tto precoz con corticoides (%)	113 (85,0%)	25 (82,8%)	88 (84,6%)	1.091	0.334	3.568	0.889
Tto prolongado con corticoides (%)	118 (88,7%)	28 (96,5%)	90 (86,5%)	4.200	0.528	33.412	0.143
Tto metotrexate (%)	107 (80,5%)	21 (72,5%)	86 (82,6%)	0.523	0.199	1.373	0.183
Tto biológico (%)	24 (18,0%)	4 (17,2%)	20 (19,3%)	0.700	0.218	2.245	0.547
Hipertension (%)	58 (43,6%)	23 (89,6%)	35 (33,6%)	7.229	2.686	19.456	<0.001
Dislipemia (%)	54 (40,6%)	15 (51,7%)	39 (27,5%)	1.923	0.828	4.464	0.125
Obesidad (%)	69 (51,9%)	22 (75,8%)	47 (45,2%)	3.639	1.423	9.300	0.005
Edad (años), media (sd)	64,50(12,40)	73,07 (8,90)	62,29 (12,26)	-	-	-	<0.001
Edad al inicio (años), media (sd)	51,06(14,07)	59,5 (13,59)	48,83 (13,45)	-	-	-	<0.001
Edad del diagnostico (años), media (sd)	54,11(12,75)	62 (10,98)	51,98 (12,46)	-	-	-	<0.001
decalage (años), media (sd)	3,40 (4,35)	3 (3,99)	3,46 (4,45)	-	-	-	0.497
Años de evolución, media (sd)	13,44 (9,87)	13,57 (9,34)	13,46 (10,10)	-	-	-	0.787

(*) Para la variable edad se utilizó la prueba T-Student al distribuirse normalmente y para decalage y años de evolución se utilizó la U de Mann-Whitney

• *Análisis bivariante*

En la tabla de la página anterior vemos un resumen de las variables del estudio, con la OR correspondiente, el IC y el nivel de significación.

La edad actual, la edad al inicio de los síntomas y la edad al diagnóstico, fueron significativamente mayores en el grupo con ECV ($p < 0,001$).

En cuanto a los tratamientos de la AR, el tratamiento precoz con corticoides y el tratamiento prolongado aparecieron como factores de riesgo para padecer un ECV, con unas OR de 1,091 y de 4,200 respectivamente, aunque el resultado no fue significativo ($p > 0,05$).

Los tratamientos con metotrexate y con biológicos se presentaron como factores protectores para padecer un ECV, con unas OR de 0,523 y de 0,700 respectivamente, aunque el resultado no fue significativo ($p > 0,05$).

El porcentaje de mujeres fue significativamente mayor en el grupo de pacientes sin ECV ($p = 0,013$). El sexo femenino supuso un factor protector para padecer ECV, con una OR de 0,321 (IC 95% 0,130-0,806).

El número de pacientes hipertensos fue significativamente mayor en el grupo de pacientes con ECV ($p < 0,001$). Ser hipertenso es un factor de riesgo para padecer un ECV, con una OR de 7,22 (IC 95% 2,68-19,4).

La dislipemia fue más frecuente en el grupo de pacientes con ECV, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p = 0,125$).

La obesidad fue más frecuente en el grupo de pacientes con ECV, con un resultado en el límite de significación ($p = 0,05$). La OR de la obesidad para padecer un ECV fue de 3,69 (IC 95% 1,42-9,3).

VI.- REGRESION LOGISTICA.

Hemos introducido como variable dependiente el tener o no ECV y como independientes aquellas que han salido significativas en el análisis bivalente.

	B	S.E	OR	p
Edad actual	,130	,042	1,139	,002
Forma inicio monoarticular	1,758	,714	5,801	,014
Forma inicio poliarticular	3,870	1,916	47,921	,043
Sexo femenino	-1,953	,756	,142	,010
Presencia HTA	2,546	,754	12,752	,001

El riesgo de padecer ECV se vió significativamente incrementado por tener una edad actual mayor, por debutar con clínica poliarticular y por padecer HTA.

Una edad actual mayor incrementó el riesgo en 1,13 veces respecto a los pacientes más jóvenes.

La forma de inicio poliarticular supuso un incremento de riesgo 47 veces mayor que las formas de inicio no generalizadas.

La HTA supuso un riesgo 12,75 veces mayor de padecer un ECV que el no ser hipertenso.

El sexo femenino se asoció con un riesgo significativamente menor de padecer ECV, con una probabilidad unas 85 veces menor de padecer patología cardiovascular.

- RESUMEN DE RESULTADOS**• *Parámetros de la muestra en general***

La muestra estudiada se compone de 133 pacientes, de los que 103 eran mujeres y 33 varones.

La edad media de la muestra es de 64,5 años, con una DE de 12,39. La media por sexos es de 64,3 años para los varones, con una DE de 13,5, y de 64,5 años para las mujeres, con una DE de 12,10.

La edad media de aparición de los síntomas de los pacientes de la muestra es de 51,06 años, con una DE de 14,07. Por sexos se observa una media de 52,4 años para los varones y de 50,6 años para las mujeres.

La edad media de diagnóstico de la enfermedad por parte de un especialista en Reumatología es de 54,11 años con una DE de 12,75. Por sexos, la media es de 55 años para los varones y de 53,85 años para las mujeres.

La media de años de evolución de los pacientes de la muestra es de 13,4 años, con una DE de 9,87. Por sexos, la media es de 11,8 años para los varones y 13,9 años para las mujeres.

En cuanto al decalaje, la media de años es de 3,40 con una DE de 4,30. Por sexos, esta media es de 3 años para los varones y 3,5 años para las mujeres.

En los datos anteriormente expuestos, observamos que en la muestra estudiada, la edad media actual es muy similar entre sexos. Las mujeres presentan una edad de inicio de los síntomas y una edad al diagnóstico algo menor que los varones, sin embargo, la media de años de evolución de la enfermedad y la media de años de decalaje es mayor para las mujeres que para los varones. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre sexos para ninguna de estas variables.

La forma de inicio poliarticular fue la que se observó con mayor frecuencia en la muestra global y por sexos. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre sexos para este parámetro.

Respecto a los parámetros analíticos, se observó un mayor número de pacientes seropositivos para el FR (89 casos, 66,9% de los pacientes de la muestra), aunque otros datos analíticos de mal pronóstico como el HLA DR4 y los ANA fueron negativos con mayor frecuencia entre los pacientes de la muestra. Por sexos, la positividad para el HLA DR4 y los ANA se observó con mayor frecuencia entre mujeres, sin que esta diferencia fuese estadísticamente significativa. El FR positivo fue más frecuente entre varones, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0,030$).

La presencia de erosiones radiológicas se constató en un 60,2% de los pacientes de la muestra en el momento del estudio, observándose con mayor frecuencia entre mujeres (64%). No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre sexos. La media de años de evolución de los pacientes con erosiones fue de 16,2 años. Las erosiones tardaron una media de 3,5 años en producirse desde el diagnóstico.

La ausencia de manifestaciones extra-articulares fue observada con mayor frecuencia en los pacientes de la muestra. Dentro de las manifestaciones observadas, la más frecuente fue el síndrome de Sjögren secundario (19 casos) y la menos frecuente la vasculitis (1 caso). Las manifestaciones extra-articulares, la necesidad de prótesis y los ingresos por brote fueron observados con mayor frecuencia entre mujeres, sin que se observaran diferencias estadísticamente significativas entre sexos para dichas variables.

En cuanto al tratamiento, el 85% de los pacientes recibieron tratamiento con corticoides de forma precoz, y el 88% recibió corticoides de forma prolongada, con una frecuencia similar entre sexos. El 80,5% de los pacientes fue tratado con metotrexate con una mayor frecuencia entre varones. El 18% de los pacientes de la muestra recibieron biológicos con una frecuencia ligeramente mayor entre varones. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre sexos para los distintos parámetros relacionados con el tratamiento.

Respecto a las variables relacionadas con la morbilidad cardiovascular, se observaron 58 casos de HTA (43,6%), 69 casos de obesidad (51,9%), y 54 casos de dislipemia (40,6%). La HTA y la dislipemia se observaron con mayor frecuencia en el sexo femenino, mientras que la frecuencia de la obesidad fue muy semejante entre

ambos sexos. No se observaron diferencias estadísticamente significativas para el sexo en estas variables.

En cuanto al tratamiento de estos factores de riesgo, observamos que un 13% de los pacientes hipertensos que habían padecido ECV no recibían tratamiento antihipertensivo, y que un 26,6% de los pacientes dislipémicos con antecedente de episodio cardiovascular no llevaban tratamiento hipolipemiante.

En relación al consumo de tabaco, un 78,2% de los pacientes de la muestra nunca habían fumado. Por sexos, se observó un predominio del sexo femenino entre los pacientes que nunca fumaron, y mayor frecuencia significativa ($p<0,001$) de pacientes de sexo masculino entre los fumadores actuales.

● *Parámetros por grupos según eventos cardiovasculares*

Se recogieron 29 casos de ECV, todos ellos ocurridos tras el diagnóstico de la AR. El ECV observado con mayor frecuencia fue la cardiopatía isquémica (14 casos), seguida del ACV (8 casos) y de la insuficiencia cardiaca (4 casos), y por último la TVP (3 casos).

Comparando por sexos, se observó un predominio significativo de eventos cardiovasculares entre los varones ($p=0,013$). En el análisis bivariante, el sexo femenino se presentó como un factor protector, con una OR de 0,321 (IC 95% 0,130-0,806). La regresión logística mostró un riesgo 85 veces menor de padecer ECV en pacientes de sexo femenino ($p=0,010$).

Se observó que los pacientes con ECV tenían una edad media (actual, al inicio de los síntomas y al diagnóstico) superior a la de la muestra. Esta diferencia en la edad para el grupo de ECV resultó estadísticamente significativa ($p<0,001$).

La forma de inicio poliarticular fue significativamente más frecuente entre el grupo de pacientes con ECV ($p<0,001$). En la regresión logística, los pacientes con inicio poliarticular presentaron un riesgo 47,9 veces mayor de padecer ECV que los pacientes con formas de debút no generalizadas ($p=0,43$)

Respecto a los parámetros relacionados con la AR, en el grupo con ECV se observó una mayor frecuencia para el HLA DR4 positivo, para la afectación extra-articular pulmonar y para la presencia de nódulos reumatoides. El resto de parámetros fueron más frecuentes en el grupo sin ECV. Estos resultados no fueron estadísticamente significativos.

En relación al tratamiento de la enfermedad, se observó mayor frecuencia de tratamiento precoz con corticoides en el grupo con ECV, mientras que el tratamiento prolongado con corticoides, y la administración de metotrexate y de biológicos se observaron más frecuentemente en el grupo sin ECV. No se observaron diferencias estadísticamente significativas para estas variables entre los dos grupos.

Las OR para el tratamiento con corticoides fueron de 1,09 para el tratamiento precoz y de 4,2 para el tratamiento prolongado, aunque estos resultados no fueron estadísticamente significativos ($p>0,05$).

La OR para el tratamiento con metotrexate fue de 0,523 y para los biológicos de 0.7, aunque los resultados no fueron significativos ($p>0,05$).

Todos los factores de riesgo cardiovascular clásicos observados en la muestra (HTA, tabaquismo activo, obesidad y dislipemia), fueron más frecuentes en el grupo de pacientes con ECV, siendo el resultado significativo para la HTA ($p<0,001$). La obesidad se encontró en el límite de significación ($p=0,05$).

La OR para la HTA fue de 7,22 (IC 95% 2,68-19,45). En la regresión logística la HTA supuso un riesgo 12,7 veces mayor de padecer ECV ($p<0,001$).

DISCUSIÓN

I.- Sobre variables y material y métodos.-

Algunos de los rasgos diferenciales de nuestro estudio en relación a otros trabajos realizados sobre el tema se refieren a la inclusión de determinadas variables, que ó no aparecían en otros trabajos, ó su consideración en el estudio era distinta.

En primer lugar, no hemos encontrado ningún estudio que diferencie entre edad de inicio de los síntomas y edad de diagnóstico por parte de un Especialista en Reumatología, teniendo en cuenta, por tanto, los años transcurridos entre estos dos hitos. Este hecho nos parece importante, puesto que durante el tiempo que los pacientes permanecen sin diagnosticar, persiste un estado inflamatorio no controlado, que repercute a diferentes niveles, principalmente clínico (dolor, discapacidad para las actividades de la vida diaria ó para su trabajo, consumo de fármacos) y económico (aumento de gasto en Atención Primaria, del número de visitas a Urgencias hospitalarias, mayor número de bajas laborales). Por otra parte, si un estado inflamatorio mantenido supone un riesgo superior de enfermedad cardiovascular (84, 85, 86, 87, 90), estos pacientes estarían expuestos a un mayor riesgo de presentar este tipo de patologías al no estar controlados.

Tampoco hemos hallado ningún estudio relativo a los parámetros de la enfermedad y el riesgo cardiovascular en el que la forma de inicio de la enfermedad sea tenida en cuenta. Nos parece que esta variable resulta interesante, puesto que un inicio poliarticular de la enfermedad supone una mayor agresividad de la misma, y por tanto mayor componente inflamatorio, lo que podría incrementar el riesgo cardiovascular.

En relación al HLA DR4, aunque diversos estudios han señalado su presencia como factor de mal pronóstico (46, 47, 48), sólo hemos encontrado un estudio en el que se tiene en cuenta como posible predictor de enfermedad cardiovascular en pacientes con AR (201).

En cuanto a las erosiones radiológicas, y el tiempo que tardaron en aparecer, no hemos encontrado ningún estudio que las considere como tal, puesto que en los artículos revisados, sólo hay dos estudios que tienen en cuenta la presencia de deformidad articular en la exploración (157, 174). En nuestra opinión este dato exploratorio resulta mucho menos preciso que los hallazgos radiológicos. Por otra parte, la presencia precoz de erosiones radiológicas desde el debút de la enfermedad nos indica mayor agresividad.

Otra de las aportaciones de nuestro estudio es el haber considerado tanto pacientes seropositivos como seronegativos para el factor reumatoide, ya que la mayoría de los estudios sólo consideran a los que presentan FR positivo (186, 201, 202), cuando se ha visto que éste es un factor de riesgo de mortalidad importante en los pacientes con AR (68, 196, 202).

Por otro lado, nuestro estudio presenta limitaciones que deben ser tenidas en consideración.

En relación a la muestra, hemos trabajado con una población de pacientes con un rango de edades amplio, con un espectro de enfermedad diferente según los diferentes parámetros considerados, y por tanto somos conscientes de que tales circunstancias deben ser tenidas en cuenta al interpretar las conclusiones y establecer comparaciones con otros trabajos. En otros estudios, en los que los resultados difieren de los nuestros en mayor o menor medida, debe tenerse en cuenta el hecho de que el seguimiento fue prospectivo desde el momento del diagnóstico (149, 150, 151, 152, 197).

Por otra parte hay que considerar que existe un predominio del sexo femenino en la muestra, que es típico de la enfermedad, con una ratio aproximada de 3:1, lo que limita a la hora de comparar las variables por sexos.

Con nuestro estudio, pretendemos valorar si los diferentes parámetros de la enfermedad tienen influencia sobre el riesgo cardiovascular en pacientes de nuestro medio.

II.- Sobre resultados.

Según los datos de la Sociedad Española de Reumatología (SER), el número total de pacientes afectados de AR en España se estima en unos 205.584 pacientes. En Aragón, el número de pacientes se estima en unos 6.000 (247). Nuestra muestra consta de 133 pacientes, que representan aproximadamente un 0,06% del total de afectados en España y un 2,21% aproximadamente de los afectados en Aragón.

Dentro de nuestra muestra, hemos comparado diferentes parámetros relacionados con la artritis reumatoide, valorando su posible relación con el riesgo cardiovascular.

Respecto a la edad, observamos que la media de edad muestral es de 64, 5 años, con una media de años de evolución de 13,44 años.

Los estudios revisados muestran una amplia variabilidad respecto a la edad. En estudios como el de McEntegart (97) sobre factores de riesgo cardiovascular en la AR ó el de Maradit-Kremers (248), la media de edad muestral es de 58 años, con una media de años de evolución de 12,5 y 13 años respectivamente. Sin embargo, el estudio realizado por Yalamanchili *et al* (167) supone el extremo opuesto, con una media de edad de 68 años.

A este respecto, algunos autores como Carmona (249), que se posiciona en contra de que la mortalidad cardiovascular esté aumentada en la AR, argumenta que la variabilidad de las estimaciones en los estudios de mortalidad en esta enfermedad hacen más probable encontrar un aumento de la mortalidad de cualquier tipo, más fácil de detectar en la cardiovascular (al ser más frecuente también en la población general), ya que a mayor edad, más comorbilidad, progresión y complicaciones de la enfermedad y del tratamiento.

Volviendo a nuestro estudio, al comparar por grupos según la presencia de ECV, hemos observado que la edad actual, al inicio de los síntomas y al diagnóstico fue

significativamente superior ($p < 0,001$) en el grupo de pacientes que había padecido ECV. La media de años de evolución y el decalage, fueron similares entre ambos grupos sin que se observaran diferencias estadísticamente significativas.

En cuanto al sexo, hemos observado un predominio femenino (77,4%) en la muestra. Sin embargo, en el subgrupo de pacientes con ECV, hay un predominio masculino que es significativo ($p = 0,013$). El sexo femenino es un factor protector de ECV en nuestra muestra, con una OR de 0,321 (IC 95% 0,13-0,86). En la regresión logística el sexo femenino supone un riesgo 85 veces menor de padecer un ECV que ser varón ($p = 0,010$).

Estos resultados coinciden con otros estudios sobre morbilidad cardiovascular en la AR. Van Halm (230) en su estudio a propósito de este tema, observó que los pacientes con AR que padecieron ECV eran significativamente mayores, con más frecuencia varones ($p = 0,02$) y además tenían una duración significativamente mayor de la enfermedad.

Assous *et al* (188), evaluaron la enfermedad cardiovascular en la AR en una cohorte de pacientes hospitalizados por ECV. Coincidiendo con nuestro estudio, observaron que en el análisis multivariante el sexo masculino (RR 5,1, IC 95% 1,8-14,7) y tener mayor edad (RR 2,5 por cada incremento de 10 años en la edad IC 95% 1,4-4,2) eran factores independientemente asociados con el riesgo de ECV.

Igualmente, Wallberg-Jonhson *et al* (201), al evaluar la influencia de la inflamación sobre la enfermedad cardiovascular, observaron que el riesgo de ECV era 1,72 veces mayor para los varones, y que a partir del primer año de evolución, cada incremento de un año en la edad de inicio incrementaba el índice de riesgo en un 8%.

Solomon *et al* (166) estudiaron los patrones de riesgo cardiovascular en la AR, observando que el RR de ECV era mayor en pacientes jóvenes y en aquellos sin ECV previo. Sin embargo, el incremento en eventos absolutos resultó mucho mayor entre pacientes de más edad, encontrando un incremento constante de exceso de eventos cardiovasculares atribuibles a la AR parejo al aumento de la edad.

En cuanto a la distinción que hacemos en nuestro estudio respecto a la edad de inicio de los síntomas y la de diagnóstico, no hemos encontrado en nuestra revisión bibliográfica ningún artículo que haga esta diferenciación. Nos parece importante reseñar estos datos, ya que, según hemos comentado en la introducción, estos pacientes

presentan un estado inflamatorio no controlado que les podría predisponer a mayor riesgo cardiovascular por una aterogénesis acelerada (81-87).

En relación a lo anterior, Maradit-Kremers *et al* (161) observaron que el riesgo de ECV en pacientes con AR puede preceder al diagnóstico de la enfermedad basado en los criterios de la ACR, y que este riesgo no puede explicarse por un incremento de los factores de riesgo cardiovascular clásicos. El mismo autor, no encontró asociación entre el riesgo de fallecer por enfermedad cardiovascular y la duración de la enfermedad (248).

La forma de inicio de la enfermedad supone también un reflejo de la agresividad de la enfermedad y por tanto de la inflamación subyacente, por lo que la incluimos como variable. Resulta interesante que la forma de inicio poliarticular es significativamente más frecuente entre el grupo de pacientes que sufrieron evento cardiovascular ($p < 0,001$). En la regresión logística la OR para padecer un ECV con una clínica poliarticular fue de 47,9 si comparamos con otras formas de inicio limitadas. No hemos encontrado en las referencias bibliográficas revisadas ninguna que relacione la forma de inicio con el riesgo cardiovascular.

En cuanto a los parámetros analíticos, hemos observado que el HLA DR4 fue más frecuente en el grupo de pacientes con ECV. Sin embargo, el FR positivo y los ANA positivos fueron más frecuentes en el grupo de pacientes sin ECV. Ninguno de estos resultados fue estadísticamente significativo.

Los resultados anteriores contrastan con estudios como el de Wallberg-Johnson *et al* (201), en el que el sexo masculino, mayor edad al inicio de la enfermedad, HLA B27 y la presencia de erosiones radiológicas aumentaron el RR de ECV. Sin embargo el HLA DR4 no resultó ser un factor de riesgo. Nos parece importante señalar que en este estudio todos los pacientes eran seropositivos para el factor reumatoide.

Estos resultados coinciden con los de Maradit-Kremers *et al* (248), que observaron que la seropositividad para el FR y las erosiones radiológicas incrementaban significativamente la probabilidad de fallecer por enfermedad cardiovascular.

El factor reumatoide positivo merece mención aparte, puesto que se ha relacionado con la morbi-mortalidad cardiovascular en la AR, incluso en poliartritis inflamatoria de reciente comienzo (166).

Goodson *et al* (203) observaron que los pacientes con FR positivo tenían mayor riesgo de muerte por causa cardiovascular que los pacientes con FR negativo, incluso en los estadios más tempranos de la enfermedad.

Este incremento se repite en el estudio de Van Halm (230), que valoró la relación entre riesgo cardiovascular y FAMEs, observando mayor riesgo para los pacientes con FR positivo (OR 2,04, IC 95% 1,02-4,07).

Sin embargo, Jacobsson *et al* (205), estudiando una cohorte de indios Pima, observaron que no había efecto adicional significativo en la mortalidad cardiovascular cuando se consideraba el FR positivo.

La valoración del FR como factor de riesgo cardiovascular es controvertida. Carmona (249), citada previamente, resalta que los estudios que demuestran un aumento de la mortalidad cardiovascular en la AR son en su mayoría de pacientes seropositivos, cuando se ha visto que éste es un factor de riesgo de mortalidad que multiplica hasta 6 veces el riesgo de morir por AR. Incluso se ha visto que puede elevar el riesgo de muerte en sujetos sin AR como demuestra otro estudio de Jacobsson *et al* (205) sobre la presencia de FR en la población general.

En cuanto a los parámetros clínicos y radiológicos, hemos observado que las manifestaciones extra-articulares en general, las erosiones y las prótesis fueron más frecuentes en pacientes sin ECV. Sólo los nódulos reumatoides observados como manifestación aislada fueron más frecuentes en el grupo con ECV, sin que el resultado fuera estadísticamente significativo.

Contrastando con la literatura revisada, la mayoría de los estudios ponen de manifiesto una relación entre las manifestaciones extra-articulares, las erosiones radiológicas y el riesgo cardiovascular.

Una pobre supervivencia en pacientes con AR con manifestaciones extra-articulares múltiples, principalmente debida a la mortalidad cardiovascular, fue observada en el estudio llevado a cabo por Turesson *et al* (250).

También Kimberly *et al* (173) observaron que las manifestaciones extra-articulares severas se asociaban con todas las formas de enfermedad cardiovascular no cardíaca excepto con los ictus, relacionando este exceso de riesgo, en parte, con la inflamación sistémica asociada a las manifestaciones extra-articulares.

Sin embargo, Wallberg-Johnson, en un estudio anteriormente citado (201), evaluó el efecto predictivo sobre la progresión de enfermedad cardiovascular de las manifestaciones extra-articulares y las erosiones obteniendo un resultado no significativo.

En cuanto a la relación de los tratamientos de la enfermedad con el riesgo cardiovascular, hemos observado en nuestro estudio que el tratamiento precoz con corticoides, con metotrexate y con biológicos, fueron más frecuentes en el grupo sin ECV, mientras que el tratamiento prolongado con corticoides fue observado con más frecuencia en el grupo de pacientes con ECV, aunque el resultado no resultó significativo.

Comparar el impacto de los corticoides entre los diferentes estudios resulta una tarea complicada, puesto que aunque la mayoría de los estudios revisados lo incluyen como variable predictora ó de riesgo para padecer ECV (201, 207, 214, 217, 222), cada estudio tipifica esta variable de una manera distinta.

Si valoramos la exposición a corticoides (si/no), encontramos diferentes resultados en la bibliografía revisada. Jacobsson *et al* (205) en el estudio citado sobre indios Pima, obtuvieron un riesgo cardiovascular mayor entre los expuestos a corticoides que no fue significativo (RR 1,49, IC 95% 0,20-10,49). Sin embargo, Yalamanchili *et al* (167), en su estudio sobre enfermedad coronaria en AR encontraron que la prevalencia de enfermedad multivaso y de revascularización coronaria no era significativamente diferente entre pacientes con AR tratados con y sin corticoides.

Atendiendo al tiempo de exposición, Wallberg-Johnson (201) comunicó un incremento significativo de la mortalidad cardiovascular en los pacientes tratados precozmente con corticoides ($p < 0,001$), que no fue observado cuando se daban de manera continua ($p < 0,05$) durante el curso de la enfermedad.

El estudio realizado por Sihvonon *et al* (222), valoró también el tiempo de exposición, aunque de manera diferente, observando que los pacientes tratados con glucocorticoides a dosis bajas ($< 7,5$ mg/día) durante más de 10 años, tenían mayor mortalidad, principalmente por causas cardiovasculares, comparados con los pacientes que nunca habían recibido corticoides ó los habían tomado menos de 10 años (HR 1,69; IC 95% 1,12-2,56, $p = 0,011$).

Otros estudios relacionan el riesgo de ECV y corticoides con los parámetros de la enfermedad. Davis *et al* (217), observaron que los pacientes con FR positivo, pero no los seronegativos, tenían un riesgo incrementado de ECV tras el tratamiento con corticoides, particularmente tras exposición acumulada a altas dosis, dosis media diaria elevada y uso reciente de esteroides.

Valorar el papel de los corticoides sobre el riesgo cardiovascular en la AR resulta controvertido, puesto que el riesgo se puede ver incrementado por los efectos sobre el metabolismo de lípidos y glúcidos. Por otra parte, al disminuir la inflamación sistémica, la arteriosclerosis, y por tanto el riesgo de enfermedad cardiovascular serían menores. A este respecto, Maradit-Kremers *et al* (248), observaron un aumento en el riesgo de morir por causas cardiovasculares en los pacientes tratados con corticoides. Sin embargo, el uso de esteroides entre los pacientes con antecedentes de enfermedad coronaria atenuaba el riesgo de muerte cardiovascular por esta causa.

En cuanto al tratamiento con metotrexate, en nuestra muestra observamos que era más frecuente en el grupo de pacientes sin ECV, careciendo de significación estadística.

En el estudio previamente citado de Van Halm *et al* (230), el tratamiento con metotrexate se asoció con una reducción significativa del riesgo cardiovascular (OR 0,16, IC 95% 0,04-0,66).

En este sentido, Solomon (207) usando como referencia una cohorte de pacientes tratados con metotrexate en monoterapia, comunicó que el grupo que llevaba corticoides orales presentaba un incremento del 50% en el riesgo de padecer un ECV respecto a este grupo de referencia. El grupo tratado con otros inmunosupresores diferentes al metotrexate tenía un incremento del riesgo del 80% comparado con el de referencia. El grupo tratados con biológicos no tenía ni aumento ni disminución del riesgo comparado con el grupo control.

Igualmente, en el estudio de Choi *et al* (224), se observó una reducción de la mortalidad cardiovascular del 70% en el grupo de pacientes tratados con metotrexate comparados con los no tratados con este FAME.

A este respecto, creemos que es necesario considerar que en los estudios observacionales puede darse una confusión potencial por la indicación: los pacientes con una AR más severa, que tienen mayor probabilidad de desarrollar ECVs reciben

preferentemente ciertas medicaciones como metotrexate, biológicos y otros inmunosupresores. Esta canalización de pacientes más severos hacia medicaciones inmunosupresoras más potentes puede crear un falso sesgo contra estos agentes que algunos autores han llamado “channeling bias” (sesgo de canalización), y que también sería aplicable a los corticoides (207, 214).

Como se ha comentado en la introducción, la valoración de los tratamientos biológicos sobre el riesgo cardiovascular muestra un efecto protector en la mayoría de los estudios.

Kaplan *et al* (243) evaluaron el impacto del tratamiento con anti-TNF sobre el riesgo de primer ECV, concluyendo que este riesgo era más bajo en el grupo de pacientes que habían recibido anti-TNF (infliximab ó etanercept).

Popa *et al* (193) observaron que el tratamiento con anti-TNF aumentaba el HDL-colesterol y disminuía los niveles de PCR e IL-6, lo que mejoraba el perfil de riesgo cardiovascular de los pacientes tratados.

Valorando los factores de riesgo cardiovascular clásicos en nuestro estudio, hemos observado mayor frecuencia de HTA en pacientes de sexo femenino ($p=0,384$). Comparando por ECV, el porcentaje de hipertensos fue significativamente mayor entre pacientes con ECV ($p<0,001$). La OR para padecer un ECV en el grupo de hipertensos fue de 7,229 (IC 95% 2,68-19,45). Se observó un porcentaje importante de pacientes hipertensos que no recibían tratamiento antihipertensivo pese a haber padecido un ECV.

En el tabaquismo se observó predominio significativo de ser fumador en el momento del estudio entre varones ($p<0,001$). Por grupos según ECV, el tabaquismo fue más frecuente entre pacientes que lo habían padecido ($p=0,384$).

La obesidad fue ligeramente superior entre mujeres ($p=0,856$) y en el grupo con ECV ($p=0,005$), con una OR de 3,69 (IC 95% 1,42-9,3).

La dislipemia fue más frecuente entre mujeres ($p=0,357$), y en el grupo de pacientes con ECV, aunque el resultado no fue significativo ($p=0,125$). Se observó un elevado porcentaje de pacientes dislipémicos no tratados con hipolipemiantes pese a tener antecedentes de ECV.

Diferentes estudios (123, 245) señalan que los pacientes con AR establecida presentan dos ó más comorbilidades asociadas cuando se comparan con población sana de la misma edad y sexo.

Nuestros resultados coinciden con los de Carmona *et al* (171) sobre la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en la cohorte de pacientes con AR EMECAR. Observaron que la prevalencia de estos factores en pacientes con AR es elevada. Por sexos, en las mujeres con AR prevalece la HTA (40,3%, IC 36,2-44,3), la obesidad (23%, IC 19,7-26,7) y la dislipemia (34,4%, IC 30,5-38,4), y en los hombres la DM (13,7%, IC 9,2-18,4) y el tabaquismo (84,4%, IC 79,5-89,3) son los que determinan el perfil cardiovascular.

En cuanto a la influencia de los factores de riesgo cardiovascular clásicos sobre el riesgo de padecer un ECV en pacientes con AR, ha sido valorada en numerosos estudios.

Maradit-Kremers *et al* (248), en un estudio poblacional sobre la muerte cardiovascular en pacientes con AR observaron que el tabaquismo actual y la HTA estaban asociados significativamente con el riesgo de muerte cardiovascular.

Con un enfoque algo diferente, Goodson *et al* (158), midieron los factores de riesgo cardiovascular antes del debút de una poliartritis inflamatoria, observando que estos factores (a excepción del tabaquismo), no están aumentados en estos pacientes antes del inicio de los síntomas, y que el perfil de riesgo de los pacientes destinados a padecer poliartritis es, en conjunto, modesto. Por eso, el exceso de mortalidad cardiovascular en estos pacientes debería explicarse por otros factores.

El hecho de que los factores de riesgo están infratratados en los pacientes con AR, como hemos observado en nuestro estudio, ha sido señalado en diversos artículos.

Panoulas *et al* (246), observaron que la HTA tiene una elevada prevalencia en la AR, y que está infradiagnosticada particularmente en los pacientes jóvenes, e infratratada sobre todo en los pacientes mayores con AR y enfermedad cardiovascular.

Las guías clínicas para el manejo cardiovascular de pacientes con AR (229) recomiendan que se evalúe el riesgo cardiovascular de estos pacientes y que los factores de riesgo modificables sean corregidos. En pacientes que requieran glucocorticoides, el uso de la dosis mínima eficaz es necesario para minimizar el riesgo cardiovascular.

En cuanto al papel del reumatólogo en el manejo de los factores de riesgo cardiovascular en los pacientes con AR, Nguyen *et al* (251) observaron que los reumatólogos que no creían que sus pacientes con AR tuvieran un seguimiento adecuado por parte de Atención Primaria, tenían una probabilidad 2,2 veces mayor de

iniciar tratamiento para la HTA ($p=0,006$) que aquellos que consideraban el seguimiento correcto. Nos parece que este resultado no es extrapolable a la población española con AR, donde quizá el manejo de los factores de riesgo cardiovascular clásicos se deja en manos del médico de familia, con el que estos pacientes suelen tener contacto estrecho.

En cuanto a los tipos de evento cardiovasculares en nuestro estudio, el orden de frecuencia observado fue: IAM (14 casos), ACV (8 casos), IC (4 casos) y por último TVP (3 casos). Esta distribución de la frecuencia coincide con otros estudios, en los que la cardiopatía isquémica y el accidente cerebro-vascular son las enfermedades cardiovasculares observadas con mayor frecuencia en pacientes con AR, con una incidencia parecida.

En el estudio citado previamente de Solomon *et al* (207), del total de la muestra de pacientes hospitalizados por ECV, 438 casos correspondieron a IAM, 639 a ACV, 136 a TVP y 68 a IC. Del Rincón *et al* (157), valoraron la incidencia de ECV en una cohorte de pacientes con AR observando que el IAM, seguido de los ACVs eran las patologías más frecuentes.

Esta tendencia se confirma en el estudio citado de Assous *et al* (188), en el que los ECV observados con mayor frecuencia son el IAM (10 casos) y el ACV (3 casos).

Después de todo lo expuesto anteriormente, se observa, no obstante, que la AR del siglo XXI tiende a tener menos infartos. Según refleja el estudio realizado por Krishan *et al* (178), parece que la tasa de mortalidad por IAM de 3 cohortes sucesivas de AR disminuye hasta hacerse igual que la población de referencia. Probablemente esta disminución de la mortalidad sea multifactorial: menos muertes debidas a los efectos secundarios del tratamiento, nuevas terapias más efectivas y control más precoz y férreo de la enfermedad, lo que se traduce en una enfermedad menos agresiva.

En cierta manera, el reumatólogo tendría un papel primordial en este declinar de la mortalidad, incluida la cardiovascular, puesto que el diagnóstico precoz de la enfermedad asociado a un seguimiento y a un tratamiento adecuado (tanto de la enfermedad como de los factores de riesgo cardiovascular) suponen un control de la inflamación que podría minimizar sus efectos deletéreos sobre la salud cardiovascular de nuestros pacientes.

CONCLUSIONES

- CONCLUSIONES:

1.- La media de edad al inicio de los síntomas y al diagnóstico, así como la media actual es significativamente mayor en el grupo de pacientes que han padecido ECV, respecto a aquellos que no lo padecieron.

2.- Aunque el número de pacientes de sexo masculino es menor en la muestra global, existe un predominio significativo de ECV entre pacientes varones. El sexo femenino aparece como factor protector frente a un ECV en los pacientes de nuestra muestra.

3.- Existe un predominio de la clínica poliarticular como forma de inicio de la AR en la muestra. El inicio generalizado de los síntomas aparece como un factor de riesgo para padecer ECV respecto a otras formas más limitadas de debút.

4.- La seropositividad para el FR, que constituye un factor de mal pronóstico, es significativamente más frecuente entre pacientes de sexo masculino, que a su vez presentan un mayor riesgo de ECV en nuestra muestra.

5.- El HLA DR4, la afectación pulmonar y los nódulos reumatoides son más frecuentes en el grupo de pacientes con ECV. No hemos encontrado relación estadística entre los parámetros analíticos, radiológicos, prótesis e ingresos y la morbilidad cardiovascular en nuestros pacientes.

6.- El tratamiento precoz con corticoides, que supone una forma de controlar la inflamación al inicio de la enfermedad, fue más frecuente entre los pacientes sin ECV.

No hemos observado relación estadísticamente significativa entre el riesgo cardiovascular y el tratamiento precoz con corticoides en los pacientes de la muestra.

7.- El tratamiento prolongado con corticoides, que puede considerarse como un factor de riesgo cardiovascular, fue más frecuente entre los pacientes con ECV. No hemos encontrado relación significativa entre el riesgo cardiovascular y el tratamiento prolongado con corticoides en el grupo de pacientes analizado.

8.- El tratamiento con metotrexate y con biológicos, considerados protectores frente al riesgo cardiovascular al modular la inflamación, fue más frecuente en el grupo de pacientes sin ECV. No encontramos relación significativa entre ambos tratamientos y el riesgo cardiovascular en los pacientes de la muestra.

9.- Los factores de riesgo cardiovascular clásicos (HTA, obesidad, tabaquismo y dislipemia) fueron más frecuentes entre el grupo de pacientes con ECV. La HTA se reveló como un factor de riesgo significativo para padecer ECV.

10.- Un importante porcentaje de pacientes con factores de riesgo cardiovascular y antecedente de ECV no recibían tratamiento farmacológico para dichos factores de riesgo.

11.- Todos los eventos cardiovasculares observados en los pacientes de la muestra ocurrieron tras el diagnóstico de la AR.

BIBLIOGRAFÍA

-BIBLIOGRAFÍA.-

- (1).- Alamanos Y., Dorsos A. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *Autoimm Rev.* 2005; 4:130-136.
- (2).- Symmons D. Epidemiology of rheumatoid arthritis: determinants of onset, persistence and outcome. *Best Pract and Res* 2002;16(5):707-722.
- (3).-Combe. B. The French early arthritis registry. *Clin and Exp Rheumatol.* 2003;21(Suppl 31):S123-S128.
- (4).- GIARA study Gorup. Aggressive rheumatoid arthritis registry in Italy. Characteristics of the early rheumatoid arthritis subtype among patients classified according ACR criteria. *Clin and Exp Rheumatol.* 2003;21(Suppl 31):S129-S132.
- (5).- Drossos A. Rheumatoid arthritis: clinical picture and therapeutic considerations *Autoimm Rev* 2004;3(Suppl 1):S70-S73.
- (6).- Sokka T Early rheumatoid arthritis in Finland.. *Clin and Exp Rheumatol.* 2003;21(Suppl 31):S133-S137.
- (7).- Symmons D, Silman A. The Norfolk Arthritis Register (NOAR). *Clin and Exp Rheumatol.* 2003;21(Suppl 31):S94-S99.
- (8).- Ali-Gombe A, Adebajo A, Silman A. Methodological problems in comparing the severity of rheumatoid arthritis between populations. *Br J Rheumatol* 1995;34:781-4.

(9).- Paulino J *et al.* Estudio general de la frecuencia de las enfermedades reumáticas en una población determinada con fines epidemiológicos. *Rev Esp Reumatol* 1982; 9:1-8.

(10).- Ballina *et al.* Epidemiología de las enfermedades reumáticas en el principado de Asturias. *Atención Primaria* 1993;11:219-24.

(11).- Ballina *et al.* Epidemiology of musculoskeletal complaints and use of health services in Asturias. Spain. *Scand J Rheumatol* 1994; 23:137-41.

(12).- Ibañez Bosch *et al.* Estudio de la prevalencia de la artritis reumatoide en la población del área sanitaria de Tudela. *Rev Esp Reumatol.*1998;25:227-34.

(13).- EPISER study group. The burden of musculoskeletal disease in the general population of Spain: Results of a nacional survey. *Ann Rheum Dis* 2001; 60:1040-45.

(14).- EPISER study group. Rhe prevalence of rheumatoid arthritis in the general population of Spain. *Rheumatology* 2002;41:88-95.

(15).- Bridges Jr S.L. Early rheumatoid arthritis in African-Americans: The CLEAR registry. *Clin and Exp Rheumatol.* 2003;21(Suppl 31):S138-S145.

(16).- Gorman JD, Lum RF, Chen JJ. Impact of shared epitope genotype and ethnicity on erosive disease: a meta-analysis of 3,240 rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum* 2004;50:400-12.

(17).- Hannaford PC., Kay CR., Hirsch S. Oral contraceptives and rheumatoid arthritis: new data from the Royal College of General Practitioners' Oral Contraception study. *Ann Rheum Dis* 1990;49:744-6.

(18).- Hannaford PC, Kay CR, Hirsch S. Oral contraceptives and RA: new data from the RCGP OC study. *Ann Rheum Dis* 1990;69:744-6.

(19).- Silman AJ, Roman E, Veral V. Adverse reproductive outcome in women who subsequently develop rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1988;47:979-981.

(20).- Silman AJ, Spector T. Is poor pregnancy outcome a risk factor on rheumatoid arthritis?. *Ann Rheum Dis* 1990;49:12-14.

(21).- Hazes JMW, Dijkmans BACS, Pregnancy and the risk of rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheum* 1990;33:1770-75.

(22).- Nelson JL, Voigt LF. Pregnancy outcome in women with rheumatoid arthritis before disease onset. *J Rheumatol* 1992;19:18-22.

(23).- Heliövaara M, Aho K. Parity and risk of rheumatoid arthritis in Finnish women. *British Journal of Rheumatol* 1995;34:625-628.

(24).- Silman A, Kay A, Brennan P. Timing of pregnancy in relation to the onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1992;35:152-5.

(25).- Nelson JL, Hughes KA. Maternal-fetal disparity in HLA class alloantigens and the pregnancy-induced amelioration of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1993;329:466.

(26).-Buyon Jp. The effects of pregnancy on autoimmune diseases. *J Leukoc Biol* 1998; 63:281-7.

(27).- Gerard HC, Wang Z, Wang ZF, *et al*: Chromosomal DNA from a variety of bacterial species is present in synovial tissue from patients with various forms of arthritis. *Arthritis Rheum* 2001;44: 1689.

(28).-Aho K, Heliövaara M. Risk factors for rheumatoid arthritis. *Ann Med* 2004;36:242-251.

(29).- Silman A, Bankhead C, Rowlingson B, Brennan P, Symmons D, Gatrell A. Do new cases of rheumatoid arthritis cluster in time or space? In *J Epidemiol* 1997;26:628-34.

(30).- Uhlig T, Hagen KB, Kvein TK. Current tobacco smoking, formal education, and the risk of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1999;26:47-54.

(31).- Hutchinson D, Shepstone L, Moots R, Lear JT, Lynch MP. Heavi cigarette smoking is strongly associated with RA, particularly in patients without a family history of RA. *Ann Rheum Dis* 2001;60:223-7.

(32).- Stolt P, Bengtsson C, Nordmark B, Lindblad L, Lundberg I, Klareskog L *et al*, Quantification of the influence of cigarette smoking on rheumatoid arthritis: results from a population based case-contol study, using incidente cases. *Ann Rheum Dis* 2003;62:835-41.

(33).- Criswell LA, Merlino LA, Cerhan JR, Mikuls TR, Mudano AS, Burma M, et al. Cigarette smoking and the risk of rheumatoid arthritis among post-menopausal women: results from the Iowa Women's Health Study. *Am J Med* 2002;112:465-71.

(34).- Papadopoulos NG, Alamanos Y, Voulgarl PV, Epagelis EK, Tsifetaki N, Drossos AA. Does cigarette smoking influence disease expression, activity and severity in early rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23:861-6.

(35).- Paduykov L, Silva C, Stolot P, Alfredsson L, Klareskog L. A gene-enviroment interaction between smoking and shared epytopegenes in Hla-DR provides a high risk of seropositive rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:3085-92.

(36).- Klareskog L, Stolot P, Lundberg K, Kallberg H, Bengtsson C, Grunewald J *et al*. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:38-46.

- (37).- Peddersen M, Stripp C, Klarkund M, Olsen Sf, Tjonnenland AM, Frisch M. Diet and risk of rheumatoid arthritis in a prospective cohort. *J Rheumatol* 2005; 32:1249-52.
- (38).- Linos A, Klakamani VG, Klakamani E, Koumantaki I, Giziaky E, Papazoglou S, *et al.* Dietary factors in relation to rheumatoid arthritis: a role for olive oil and cooked vegetables. *Am J Clin Nutr* 199;70:1077-82.
- (39).- Simopoulos AP. Omega-3 fatty acids in inflammation and autoimmune diseases. *J Am Coll Nutr* 2002;21:495-505.
- (40).- Bengston C, Nordmark B, Klareskog L, Lundberg I, Alfredsson L and the EIRA study group. Socioeconomic status and the risk of developing RA. Results from the Swedish EIRA study. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1588-1594.
- (41).- Stolot P, Kallberg H, Lundberg I, Sjogren B, Klaresskog L, Alfredsson L. Silica exposure is associated with increased risk of developing rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA study. *Ann Rheum Dis* 2005;64:582-6.
- (42).- MacGregor AJ, Sneider AJ, Thomson W. *et al.* Characterising the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. *Arthritis Rheum* 2000;43:30-37.
- (43).- Turesson C, Wey CM, Matesson EL. Genetics of rheumatoid arthritis: Is there a pattern predicting extra-articular manifestation?. *Arthritis and Rheum* 2004;51:853-62.
- (44).- Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ. The shared epitope hypotheses. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1987;30:1205-13.
- (45).- Deighton C, Criswell LA. Recent advances in the genetics of rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2006;8:394-400.

(46).- Thomson W, Harrison BJ, Ollier B, Wiles N *et al.* Quantifying the exact role of HLA-DRB1 Alleles in susceptibility to inflammatory polyarthritis: results from a large, population-based study. *Arthritis Rheum* 1999;42:757-62.

(47).- Turesson C., Matesson E. Genetics of rheumatoid arthritis. *Mayo Clin Proc* 2006;81:94-101.

(48).- Fugger L, Svedgarrd A. . The HLA-DQ7 and DQ-8 associations in DR4 positive rheumatoid arthritis patients. A combined analysis of data available in the literature. *Tissue Antigens* 1997;50:494-500.

(49).- Worthington J. Investigating the genetic basis of susceptibility to rheumatoid arthritis. *J Autoimmun* 2005;25(Suppl):16-20.

(50).- Khanna D, Wu H, Park G *et al.* Association of tumor necrosis factor alpha polymorphism, but not the shared epitope, with increased radiographic progression in a seropositive rheumatoid arthritis inception cohort. *Arthritis Rheum* 2006;54:1105-1116.

(51).- Maurice MM, Lankester AC, Bezemer AC. Defective TCR-mediated signaling in synovial T cells in RA. *J Immunol* 1997;157:2973-8.

(52).- Gringhuis SI, Leow A, Displacement of linker for activation of T cells from the plasma membrane due to redox balance alterations results in hiporesponsiveness of synovial fluid T lymphocytes in RA. *J Immunol* 2000; 164:2170-9.

(53).- Balsa A, Dixey J, Sansom DM. Differential expression of the costimulatory molecules B7.1 (CD 80) y B7.2 (CD86) in reumathoid synovial tissue. *Br J Rheumatol.* 1996; 35:33-7.

(54).- Leonard WJ. Type I cytokines and interferons and their receptors. En: Paul WE, ed *Fundamental immunology*. 4^a Ed Philadelphia: Publicaciones Lippincot-Raven, 1999:741-74.

- (55).- Díaz-González JF, Ferraz Amaro Iván. La célula B en la patogenia de la AR. *Reumatol Clin* 2007;3(4):176-82.
- (56).- Berek K, Kim HJ. B-cell activation and development within cronically inflamed synovium in rheumatoid and reactive arthritis. *Semin Immunol* 1997; 9:261-8.
- (57).- Shore A, Jaglal S, Keystone EC. Enhanced interleukin 1 generation by monocytes in vitro is temporally linked to an early event in the onset or exacerbation of RA. *Clin Exp Immunol* 1986; 65:440.
- (58).- Grey JA, Forsey RJ, Chan WL. A pro-inflammatory role of IL-18 in murine streptococcal cell wall arthritis. *J Clin Invest* 1999; 104:1393.
- (59).- Tutuncu Z, Kavanaugh A. Terapia anticitocinas. En: Kelley. *Trtado de Reumatología*. Ed Elsevier, España 2006, pp 948-9.
- (60).- Brennan FM, Maini RN, Feldman M. Role of pro-inflammatory cytoquines in RA. *Springer Semin Immunopathol* 1998; 20:133-47.
- (61).- Krakauer T, Vilcek J. Citoquinas pro-inflamatorias. Familias de la IL-1 y el TNF. En: Paul WE, ed *Inmunología fundamental*. 4ª Ed. Philadelphia: Publicaciones Lippincot-Raven, 1999: 775-811.
- (62).- Álvaro-Gracia JM, Zvaifler NJ, Brown CB. Cytokines in chronic inflammatory arthritis. Analysis of the synovial cells involved in granulocyte-macrophage colony-stimulating factor production and gene expression in RA and its regulation by IL-1 and TNF- α . *J Immunol* 1991;146:3365-71.
- (63).- Houssiau FA, Devogelar JP. IL-6 in synovial fluid and serum of patients with rheumatoid arthritis and other inflammatory arthritides. *Arthritis Rheum* 1988; 31:784.

(64).- Feldmann M, Brennan FM, Maini RN. Role of cytoquines in RA. *Annu Rev Immunol* 1996;14:397-440.

(65).-Chabaud M, Durand JM, Buchs N, Fossiz F. Human IL-17: A T cell-derived pro-inflammatory cytokine produceb by the rheumatoid synovium. *Arthritis Rheum* 1999; 42:963-70.

(66).- Firestein Gs, Boyle DL, Yu C. Synovial IL-1 receptor antagonist an interleukin-1 balance in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994; 37:644.

(67).- Shmerling R, Delbanco TL. The rheumatoid factor: an analysis of clinical utility. *Am J Med* 1991;91:528-34.

(68).- Jansen LMA, Van Schaardenburg D, Van der Horst-Bruinsma IE. Predictors of functional status in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2000;59:223-6.

(69).- Westwood OMR, Nelson PN, Hay FC. Rheumatoid factor: what's new?. *Rheumathology* 2006;45:379-385.

(70).- Raza K, Breese M, Nightingale P. Predictive value of antibodies to cyclic citrullinated peptide in patients with very early inflammatory arthritis. *J Rheumatol* 2005;32:231-8.

(71).-Mimori T. Clinical significance of anti-CCP antibodies in RA. *Intern Med* 2005;44:1122-5.

(72).- Avouac J, Gossec L. Diagnostic and predictive value of anti-cyclic citrullinates protein antibodies in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis* 2006;65:845-51.

(73).- Halliwell B. Oxigen radicals, nitric oxide and human inflammatory joint disease. *Ann Rheum Dis* 1995; 146:75-85.

(74).- Catrina AI, Ulfgren AK, Lindblad S. Low levels of apoptosis and high FLIP expression in early rheumatoid arthritis synovium. *Ann Rheum Dis* 2001;193:210.

(75).- Firestein GS. Immunologic mechanisms in the pathogenesis of RA. *J Clin Rheumatol* 2005;11:S39-S44.

(76).- Meinecke I, Rutkauskaite E. The role of synovial fibroblasts in mediating joint destruction in rheumatoid arthritis. *Curr Pharm Des* 2005;11:563-68.

(77).- Imamura F, Aono H, Hasunuma T. Monoclonal expansion of synoviocytes in RA synovium. *Arthritis Rheum* 1999; 42:948.

(78).- Bodolay E, Koch AE. Angiogénesis and chemokines in rheumatoid arthritis and other systemic inflammatory reumatic diseases. *J Cell Mol Med* 2002;6:357-76.

(79).- Koch AE. Angiogenesis as a target in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:60-67.

(80).- Arteaga González MA, Díaz González F. Mecanismos efectores de daño tisular. En: *Artritis Reumatoide*. Ed Sociedad Española de Reumatología. 2003. 117-118.

(81).- Farzaneh-Far a, Roman MJ. Accelerated atherosclerosis in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Int J Clin Pract* 2005;59:823-4.

(82).- Ahmad Y, Bruce IN. Subclinical atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2004;31:841-2.

(83).- Pasceri V, Yeh ETH. A tale of two diseases. Atherosclerosis amd rheumatoid arthritis. *Circulation* 1999;100:2124-2126.

(84).- Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to public health practice: a statement for healthcare professionals from the CDC and the AHA. *Circulation* 2003;107:499-511.

(85).- Ridker PM, Buring E, Shih J, Matias M, Hennekens CH. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation* 1998;98:731-7.

(86).- Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997;336:973-9.

(87).- Apetrei E, Ciobanu Jurcut R, Rugina M. C-reactive protein, prothrombotic imbalance and endothelial dysfunction in acute coronary syndromes without ST elevation. *Rom J Intern Med* 2004;42:95-101.

(88).- Jialal I, Devaraj S, Venugopal SK. C-reactive protein: risk marker or mediator in atherosclerosis?. *Hypertension* 2004;44:6.

(89).- Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Martin J. Rheumatoid arthritis: a disease associated with accelerated atherogenesis. *Semin Arthritis Rheum* 2005;35:8-17.

(90).- Sattar N, McCarey DW, Capell H, McIness I. Explaining how “high grade” systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003;108:2957-67.

(91).- Hallgren R, Berne C. Glucose intolerance in patients with chronic inflammatory disease is normalized by glucocorticoids. *Acta Med Scand* 1983;213:351-5.

(92).- Svenson KL, Pollare T, Lithell L et al. Impaired glucose handling in active rheumatoid arthritis: relationship to peripheral insulin resistance. *Metabolism* 1988;37:125-30.

(93).- Paolisso G, Valentini G, Giugliano D et al. Evidence for peripheral impaired glucose handling in patient with connective tissues diseases. *Metabolism* 1991;40:902-907.

(94).- Dessein P, Joffe B, Stanwix A et al. The acute phase response does not fully predict the presence of insulin resistance and dyslipidemia in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2002;29:462-6.

(95).- Gambhir JK, Lali P, Jain AK. Correlation between blood antioxidant levels and lipid peroxidation in rheumatoid arthritis. *Clin Biochem* 1997;30:351-5.

(96).- Honkanen V, Konttinen YT, Mussalo-Rauhamaa H. Vitamins A and E, retinol binding protein and zinc in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1989;7:465-9

(97).- McEntegart A, Capell A, Creran D et al. Cardiovascular risk factors, including thrombotic variable, in a population with rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2001;40:640-44.

(98).- Van Doornum S, McColl G, Wicks IP. Accelerated atherosclerosis: an extra-articular feature of rheumatoid arthritis?. *Arthritis Rheum* 2002;46:862-73.

(99).- Clarke R, Daly L, Robinson K et al. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med* 1991;324:1149-55.

(100).- Lazzerini PE, Capecchi PL, Bisogno S et al. Reducing plasma homocysteine level in patients with rheumatoid arthritis given pulsed glucocorticoid treatment. *Ann Rheum Dis* 2003;62:694-5.

(101).- Chiang EP, Bagley PJ, Selhub J et al. Abnormal vitamin B6 status is associated with severity of symptoms in patients with rheumatoid arthritis. *Am J Med* 2003;114:283-7.

(102).- Morgan SL, Baggot JE, Lee JY, Alarcon GS. Folic acid supplementation prevent deficient blood folate levels and hyperhomocysteinemia during longterm, low dose methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: implications for cardiovascular disease prevention. *J Rheumatol* 1998;25:441-6.

(103).- Abou-Raya A, Abou-Raya S. Inflammation: A pivotal link between autinimmune diseases and atherosclerosis. *Autoimmun Rev* 2006;5:331-7.

(104).- Ross R. Atherosclerosis. An inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26.

(105).-González-Gay, González-Juanatey, Martin J. Inflammation and endotelial dysfunction in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24:115-7.

(106).- Chung CP, Oeser A, Raggi P, Gebretsadik T, Shintani AK. Sokka T et al. Increased coronry-artery atherosclerosis in RA: relationship to disease duration and cardiovascular risk factors. *Arthritis Rheum* 2005;52:3045-53.

(107).- Vaudo G, Marchesi S, Gerli R. Endothelial dysfunction in young patients with RA and low disease activity. *Ann Rheum Dis* 2004;63:31-5.

(108).- Bergholm R, Leirisalo-Repo M, Vehkavaara S et al. Impaired responsiveness to NO in newly diagnosed patients with RA. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:1637-41.

(109).- González-Juanatey, Llorca J et al. Increased prevalence of severe subclinical atherosclerotic findings in long-term treated rheumatoid arthritis patients without clinically evident atherosclerotic disease. *Medicine*, 2003;82:407-12.

- (110).- Roman MJ, Moeller E, Davis A et al. Preclinical carotid atherosclerosis in patient with RA. *Ann Intern Med* 2006;114:249-56.
- (111).- Dessein PH, Joffe B, Sinh S. Biomarkers of endothelial dysfunction, cardiovascular risk factors and atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2005;7:R634-R643.
- (112).- Wallberg-Johnson, Öhman ML, Rantapää-Dahlqvist. Which factors are related to the presence of atherosclerosis in rheumatoid arthritis?. *Scand J Rheumatol* 2004;33:373-9.
- (113).- Kaplan MJ. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Curr Opinion Rheumatol* 2006;18:289-97.
- (114).- González-Gay, González-Juanatey. Endothelial dysfunction in rheumatoid arthritis: Influence of HLA-DRB1 alleles. *Autoimmun Rev* 2004;3:301-4.
- (115).- Swanberg M, Lidman O, Padyukov L et al. MHC2TA is associated with differential MHC molecule expression and susceptibility to RA, multiple sclerosis and myocardial infarction. *Nat Genet* 2005;37:486-94.
- (116).- Van Leuven SI, Kastelein JJP, Cruz DP. Atherogenesis in rheumatology. *Lupus* 2006;15:117-21.
- (117).- Liuzzo G, Kopecky SL, Frye RL et al. Perturbation of the T cell repertoire in patients with inestable angina. *Circulation* 1999;100:2135-9.
- (118).- Manzi S, Wasko MC. Inflammation-mediated rheumatic diseases and atherosclerosis. *Ann Rheum Dis* 2000;59:321-25.

(119).- Grisar J, Aletaha D, Steiner CW et al. Depletion of endothelial progenitor cells in the peripheral blood of patients with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2005;111:204-11.

(120).- Herbrig K, Haensel S, Oeschlaegel U et al. Endothelial dysfunction in patients with RA is associated with a reduced number and impaired function of endothelial progenitor cells. *Ann Rheum Dis* 2005

(121).- Paleolog E. It's all in the blood: circulating endothelial progenitor cells link synovial vascularity with cardiovascular mortality in AR?. *Arthritis Res Ther* 2005;7:270-2.

(122).- Ablin JN, Boguslavski V, Aloush V. Infliximab increases levels of circulating EPCs and improves their functional properties in patients with RA. *Arthritis Rheum* 2005;52:S581.

(123).- Mikuls TR. Comorbidity in rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2001;27:283-303.

(124).- Kroot EJ, van Gestel AM, Swinkles HL, Albers MM et al. Chronic comorbidity in patients with early rheumatoid arthritis: a descriptive study. *J Rheumatol* 2001;28:1511-7.

(125).- Boers M, Dijkmans B, Gabriel S et al. Making impact on mortality in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:1734-39.

(126).- Navarro-Cano G, del Rincón I, Pogolian S, Roldán JF, Escalante A. Association of mortality with disease severity in rheumatoid arthritis independent of comorbidity. *Arthritis Rheum* 2003;48:2425-33.

(127).- Hernández Cruz B, Ariza Ariza R. Mortalidad y morbilidad en la AR. En: *Artritis reumatoide Ed Sociedad Española de Reumatología*. Madrid 2003 , p.289.

(128).- Hülseman JL, Mittendorf T, Merkedal S. Direct costs related to rheumatoid arthritis: the patient perspectiva. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1456-61.

(129).- Verstappen SMM, Boonen A, Verkleij H, Bijlsma et al. Productivity costs among patients with rheumatoid arthritis: the influence of methods and sources to value loss of productivity. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1754-60.

(130).- Ruiz-Montesinos MD, Hernández Cruz B, Ariza-Ariza L et al. Utilización de recursos en una cohorte de pacientes con artritis reumatoide atendidos en área especializada de reumatología en España. *Reum Clin* 2005;1:142-9.

(131).- Magnano M, Genovese M. Management of comorbidities and general medical conditions in patients with rheumatoid arthritis. *Curr Rheum Rep* 2005;7:405-41.

(132).- Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT et al. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994;37:481-94.

(133).- Wallberg-Johnson, Öhman ML, Rantapää-Dahlqvist SR. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with seropositive rheumatoid arthritis in Northern Sweden. *J Rheumatol* 1997;14:445-51.

(134).- Young A, Koduri G, Batley M et al. Mortality in rheumatoid arthritis. Increased in the early course of disease, in ischemic heart disease and in pulmonary fibrosis. *Rheumatology* 2007;46:350-7.

(135).- Gabriel SE, Crowson CS, O'Fallon WM. Comorbidity in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1999;26:2475-79.

(136).- Shibuya K, Hagino H, Morio Y. Cross-sectional and longitudinal study of osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2002;21:150-8.

(137).- Huusko TM, Korpela M, Karppi P et al: Threefold increased risk of hip fractures with rheumatoid arthritis in Central Finland. *Ann Rheum Dis* 2001;60:521-2.

(138).- Symmons D, Silman A. Anti-TNF- α therapy and the risk of lymphoma in rheumatoid arthritis: No clear answer. *Arthritis Rheum* 2004;50:1703-6.

(139).- Baecklund E, Iliadou A, Askling J et al. Association of chronic inflammation, not its treatment, with increased lymphoma risk in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:692-701.

(140).- Goodson N, Symmons D. Rheumatoid arthritis in women: still associated with an increased mortality. *Ann Rheum Dis* 2002;61:955-6.

(141).- Thomas E, Symmons DP, Brewster DH, Black RJ, Macfarlane GJ. National study of cause specific mortality in rheumatoid arthritis, juvenile chronic arthritis, and other rheumatic conditions: a 20 years followup study. *J Rheumatol*, 2003 May;30(5):958-65.

(142).- Ward MM. Recent improvements in survival in patients with rheumatoid arthritis: Better outcomes or different study designs?. *Arthritis Rheum* 2001;44:1467-9.

(143).- Mickuls TR, Saag KG, Criswell LA et al. Mortality risk associated with rheumatoid arthritis in a prospective cohort of older women: results from the Iowa Women's Health study. *Ann Rheum Dis* 2002;61:994-9.

(144).- DeMaria A. Relative risk of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Am J Cardiol* 2002;89(Suppl).33D-38D.

(145).- Maradit-Kremers H, Crowson C, Nicola P et al. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis. A population-based cohort study. *Arthritis Rheum* 2005;52:402-411.

(146).- Snow M, Mikuls T. Rheumatoid arthritis and cardiovascular disease: the role of systemic inflammation and evolving strategies of prevention. *Curr Opin Rheumatol* 2005;17:234-41.

(147).- Doran MF, Pond GR, Crowson CS et al. Trends in incidence and mortality in rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota, over a forty year period. *Arthritis Rheum* 2002;46:625-31.

(148).- Carmona L, Descalzo MA, Pérez-Pampin E. All-cause and cause-specific mortality in rheumatoid arthritis are not greater than expected when treated with anti-TNF. *Ann Rheum Dis* 2007;66:880-5.

(149).- Wolfe F, Michaud K, Gefeller O, Choi K. Predicting mortality in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2003;48:1530-42.

(150).- Gabriel S, Crowson C, Maradit-Kremers H, Doran M, et al. Survival in rheumatoid arthritis. A population-based analysis of trends over 40 years. *Arthritis Rheum* 2003;48:54-58.

(151).- Minaur N, Jacoby R, Cosh JA et al. Outcome after 40 years with rheumatoid arthritis: A prospective study of function, disease activity and mortality. *J Rheumatol* 2004;31(Suppl 69):3-8.

(152).- Peltomaa R, Paimela L, Kautiainen H, Leirisalo-Repo M. Mortality in patients with rheumatoid arthritis treated from the time of diagnosis. *Ann Rheum Dis* 2002;61:889-94.

(153).- Pincus T, Keysor J, Sokka T, Krishan E, Callahan L. Patient questionnaires and formal education level as prospective predictors of mortality over 10 years in 97% of 1416 patients with rheumatoid arthritis from 15 United States Private Practices. *J Rheumatol* 2004;3:229-34.

(154).- Yelin E, Trupin L, Wong B, Rush S. The impact of functional status and change in functional status on mortality over 18 years among persons with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2002;29:1851-7.

(155).- Book C, Saxne T, Jacobsson L. Prediction of mortality in rheumatoid arthritis based on disease activity markers. *J Rheumatol* 2005;32:430-4.

(156).- Bacon PA, Townend JN. Nails in the coffin: increased evidence for the role of rheumatic diseases in the cardiovascular mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2001;44:2707-10.

(157).- Del Rincón I, Williams K, Stern MP et al. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional risk factors. *Arthritis rheum* 2001;44:2737-45.

(158).- Goodson NJ, Silman AJ, Pattison DJ et al. Traditional risk factors measured prior to the onset of inflammatory polyarthritis. *Rheumatology* 2004;43:731-36.

(159).- Dessein H, Joffe B. When is a patient with rheumatoid arthritis at risk for cardiovascular disease. *J Rheumatol* 2006;33:201-3.

(160).- Gerli R, Goodson NJ. Cardiovascular involvement in RA. *Lupus* 2005;14:679-82.

(161).- Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, Bllman KV, Gabriel SE. Cardiovascular death in rheumtoi arthritis. Apopulation based study. *Arthritis Rheum* 2005;52:722-32.

(162).- Douglas KM, Pace AV, Treharne GJ. Excess recurrent cardiac events in rheumatoid arthritis patients with acute coronary syndrome. *Ann Rheum Dis* 2006;65:348-53.

(163).- Warrington KJ, Kent PD, Frye RL. Rheumatoid arthritis is an independent risk factor for multi-vessel coronary artery disease: a case control study. *Arthritis Res Ther* 2005;7:R984-R991.

(164).- Nicola PJ, Crowson C, Maradit-kremers H et al. Contribution to heart failure and ischemic heart disease to excess mortality in rheumatoid arthritis. *Arthritis rheum* 2006;54:60-7.

(165).- Maradit-Kremers H, Gabriel SE. Rheumatoid arthritis and the heart. *Current Heart Fail Rep* 2006;3:57-63.

(166).- Solomon DH, Goodson NJ, Katz JN et al. Patterns of cardiovascular risk rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1608-12.

(167).- Yalamanchili K, Aronow WS, Kilaru R. Coronary artery disease is more severe in older persons with rheumatoid arthritis than in older persons without rheumatoid arthritis. *Cardiol Rev* 2006;14:55-56.

(168).- Turesson C, Jarenros A, Jacobsson L. Increased incidence of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from a community based study. *Ann Rheum Dis* 2004;63:952-55.

(169).- Watson D, Rhodes T, Guess H. All-cause mortality and vascular events among patients with rheumatoid arthritis, osteoarthritis or no arthritis in the UK General Practice research database. *J rheumatol* 2003;30:1196-202.

(170).- Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003;107:1303-7.

(171).- Bonilla G, Carmona L, Grupo de estudio EMECAR. Prevalencia de factores de riesgo y enfermedad cardiovascular en pacientes con artritis reumatoide. *Reum Clin* 2006:Supl 1, 2ª sesión:14.

(172).- Quyyumi A. Inflamed joints and stiff arteries. Is rheumatoid arthritis a cardiovascular risk factor?. *Circulation* 2006;114:1137-39.

(173).- Liang KP, Liang KV, Matteson EL. Incidence of noncardiac vascular disease in rheumatoid arthritis and relationship to extra-articular disease manifestations. *Arthritis Rheum* 2006;54:642-48.

(174).- Del Rincón I, Haas RW, Pogorian S, Escalante A. Lower limb arterial incompressibility and obstruction in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:425-32.

(175).- Turesson C, Jacobsson L, Rydén A. Increased stiffness of the abdominal aorta in women with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2005;44:896-901.

(176).- Wolfe F, Freundlich B, Straus WL. Increased in cardiovascular and cerebrovascular disease prevalence in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003;30:36-40.

(177).- Symmons DP *et al.* Longterm mortality outcome in patients with RA: early presenters continue to do well. *J Rheumatol* 1998;25:1072-7.

(178).- Krishan E, Lingala VB, Singh G. Declines in mortality from acute myocardial infarction in successive incidence and birth cohorts of patients with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2004;110:1774-79.

(179).- Giles JT, Fernandes V, Lima JAC, Bathon JM. Myocardial dysfunction in rheumatoid arthritis: epidemiology and pathogenesis. *Arthritis Res Ther* 2005;195-207.

(180).- Goodson N, Marks J, Lunt M, Symmons D. Cardiovascular admissions and mortality in an inception cohort of patient with rheumatoid arthritis with onset in the 1980s and 1990s. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1595-1601.

(181).- Van Doornum S, Brand C, King B, Sundararajan V. Increased case fatality rates following a first acute cardiovascular event in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:2061-68.

(182).- Harris E, Shur P, Connolly HM. Coronary artery disease in rheumatoid arthritis: diagnostic and therapeutic implications. En *UpToDate in Rheumatology*, www.uptodate.com, actualizado en Mayo de 2006.

(183).- Nelly C, Hamilton J. What kills patients with rheumatoid arthritis?. *Rheumatology* 2007;46:183-4.

(184).- Södergren A, Stegmayr B, Lundberg V et al. Increased incidence of and impaired prognosis after acute myocardial infarction among patients with seropositive rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:263-66.

(185).- Kulkarni SP, Alexander KP, Lytle B, Heiss G, Peterson ED. Long-term adherence with cardiovascular drug regimens. *Am Heart J* 2006;151:185-91.

(186).- Warrington KJ, Kent PD, Frye RI et al. Rheumatoid arthritis is an independent risk factor for multi-vessel coronary artery disease: a case control study. *Arthritis Res Ther* 2005;7:R984-91.

(187).- Cisternas M, Gutiérrez MA, Klaasen J, Acosta AM, Jacobelli S. Cardiovascular risk factors in Chilean patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2002;29:1619-22.

(188).- Assous N, Touzé E, Meune C, Kahan A, Allanore Y. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis: single-center hospital-based cohort study in France. *Joint Bone Spine* 2007;74:66-72.

(189).- Chung CP, Oeser A, Avalos I et al. Utility of the Framingham risk score to predict the presence of coronary atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2006;8:R186-92.

(190).- Chae CU, Lee RT, Rifai N et al. Blood pressure and inflammation in apparently healthy men. *Hypertension* 2001;38:399-403.

(191).- Walsmith J, Roubenoff R. Cachexia in rheumatoid arthritis. *Int J Cardiol* 2002;85:89-9.

(192).- Kremers HM, Nicola PJ, Crowson CS et al. Prognostic importance of low body mass index in relation to cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:3450-7.

(193).- Popa C, Netea MG, Radstake T et al. Influence of anti-tumor necrosis factor therapy on cardiovascular risk factor in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:303-5.

(194).- Vis M, Nurmohamed MT, Wolbink G. Short term effects of infliximab on the lipid profile in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005;32:252-5.

(195).- Park Y, Choi H, Kim M et al. Effect of anti-rheumatic therapy on serum lipid levels in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Am J Med* 2002;113:188-93.

(196).- Turesson C, McClelland RL, Christianson TJH, Matteson EL. Severe extra-articular disease manifestations are associated with an increase risk of first ever cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:70-5.

(197).- Blake GJ, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. Blood-pressure, C-reactive protein and risk of future cardiovascular events. *Circulation* 2003;108:994-1000.

(198).- van der Wal AC, Becker AE. Atherosclerotic plaque rupture: pathologic basis of plaque stability and instability. *Cardiovasc Res* 1999;41:334-44.

(199).- Jurcut C, Jurcut R, Tanasescu C. Cardiovascular risk and rheumatoid arthritis: from mechanisms of atherosclerosis to therapeutic approach Rom J Intern Med 2004;42:659-669.

(200).- Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, et al. Raised erythrocyte sedimentation rate signals heart failure in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2007;66:76-80.

(201).- Wallberg-Johnson, Johansson H, Ohman ML. Extent of inflammation predicts cardiovascular disease and overall mortality in seropositive rheumatoid arthritis. A retrospective cohort study from disease onset. J Rheumatol 1999;26:2562-71.

(202).- Heliovaara M, Aho K, Knekt P et al. Rheumatoid factor, chronic arthritis and mortality Ann Rheum Dis 1995;54:811-14.

(203).- Goodson MJ, Wiles NJ, Lunt M et al. Mortality in early inflammatory polyarthritis: cardiovascular mortality is increased in seropositive patients. Arthritis Rheum.2002;64:2010-9.

(204).- Goodson MJ, Symmons DP, Scott DG et al. 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;52:2293-9.

(205).- Jacobsson LT, Turesson C, Hanson L et al. Joint swelling as a predictor of death from cardiovascular disease in a population study of Pima Indians. Arthritis Rheum 2001;44:1170-6.

(206).- Farragher TM, Lunt M, Bunn DK et al. Early functional disability predicts both all-cause and cardiovascular mortality in people with inflammatory polyarthritis: results from the Norfolk Arthritis Register. Ann Rheum Dis 2007;66:486-92.

(207).- Solomon DH, Avorn J, Katz JN, Weinblatt ME, Setoguchi S et al. Immunosuppressive medications and hospitalization for cardiovascular events in patient with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:3790-98.

(208).- Johnsen SP, Larsson H, Tarone RE et al. Risk of hospitalizations for myocardial infarction among users of rofecoxib, celecoxib and other NSAIDs: a population-based study. *Arch Intern Med* 2005;165:978-84.

(209).- Crofford LJ, Breyer MD, Strand V et al. Cardiovascular effects of selective COX-2 inhibition: Is there a class effect? The international COX-2 Study Group. *J Rheumatol* 2006;33:1403-8.

(210).- Choi HK, Seeger JD, Kuntz KM. Effects of rofecoxib and naproxen on life expectancy among patients with rheumatoid arthritis: a decision analysis. *Am J Med* 2004;116:621-9.

(211).- Fischer LM, Shielinger RG, Matter CM et al. Discontinuation of non-steroidal anti-inflammatory drug therapy and risk of acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2004;164:2472-76.

(212).- Hall FC, Dalbeth N. Disease modification and cardiovascular risk reduction: two sides of the same coin?. *Rheumatology* 2005;44:1473-82.

(213).- Colgazier L, Wolfe F, Michaud K. Rheumatoid arthritis patients are less likely to be treated with prophylactic aspirin despite an increased risk of myocardial infarction. *Arthritis Rheum* 2005;52:S704.

(214).- Davis JM, Maradit-Kremers H, Gabriel SE. Use of low-dose glucocorticoids and the risk of cardiovascular morbidity and mortality in rheumatoid arthritis: What is the true direction effect?. *J Rheumatol* 2005;32:1856-62.

- (215).- Wei L, McDonald TM, Walker BR. Taking glucocorticoids by prescription is associated with subsequent cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2004;141:764-70.
- (216).- Souverein PC, Berard A Van Staa TP, et al. Use of oral glucocorticoids and risk of cardiovascular and cerebrovascular disease in a population based study. *Heart* 2004;90:859-65.
- (217).- Davis JM, Maradit-Kremers H, Crowson CS et al. Glucocorticoids and cardiovascular events in rheumatoid arthritis. A population based study. *Arthritis Rheum* 2007;56:820-30.
- (218).- Del Rincón I, O'Learly DH, Haas RW, Escalante A. Effect of glucocorticoids on the arteries in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:3813-22.
- (219).- Hotmisligil GS, Peraldi P, Budavari A et al. IRS-1 mediated inhibition of insuline receptor tyrosine kinase activity in TNF- α and obesity-induced insuline resistance. *Science* 1996;271:665-8.
- (220).- Boers M, Nurmohamed MT, Doelman CJA et al. Influence of glucocorticoids and disease activity on total and high density lipoprotein cholesterol in patient with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:842-5.
- (221).- Lazzarini P, Capecchi PL, Bisogno S et al. Reduction in plasma homocysteine level in patients with rheumatoid arthritis given pulsed glucocorticoid treatment. *Ann Rheum Dis* 2003;62:694-5.
- (222).- Sihvonen S, Korpela M, Mustonen J. Mortality in patients with rheumatoid arthritis treated with low-dose oral glucocorticoids. A population based cohort study. *J Rheumatol* 2006;33:1740-6.
- (223).- Choi HK, Hernan MA, Seeger JD et al. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet* 2002;359:1173-7.

(224).- Choi HK, Hernan MA, Seeger JD et al. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis. *Lancet* 2002;360:1097.

(225).- Michaud K, Wolfe F. Reduced mortality among RA patients treated with anti-TNF therapy and methotrexate. *Ann Rheum Dis*;64(Suppl III):87.

(226).- Welsing P, Kievit W, Fransen J, Van Riel P. The relation of disease activity and methotrexate with the risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*;64(Suppl III):90.

(227).- Prodanovich S, Fangchao M, Taylor JR. Methotrexate reduces incidence of vascular diseases in veterans with psoriasis or rheumatoid arthritis. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:262-7.

(228).- Landewe RB, Van der Borne BE, Breedveld FC et al. Methotrexate effects in patients with rheumatoid arthritis with cardiovascular comorbidity. *Lancet* 2000;355:1616-7.

(229).- Pham T, Gossec L, Constantin A et al. Cardiovascular risk and rheumatoid arthritis: clinical practice guidelines based on published evidence and expert opinion. *Joint Bone Spine* 2006;73:379-87.

(230).- Van Halm VP, Nurmohamed MT, Twisk J et al. Disease-modifying antirheumatic drugs are associated with a reduced risk for cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a case control study. *Arthritis Res Ther* 2006;8:R151.

(231).- Nakada MT, Tam SH, Wolfe DS et al. Neutralization of TNF antibody cA2 reveals differential regulation of adhesion molecule expression on TNF-activated endothelial cells. *Cells Adhes Commun* 1998;5:491-503.

(232).- González-Juanatey C, Testa A, García-Castelo et al. Active but transient improvement of endothelial function in rheumatoid arthritis patients undergoing long-term treatment with anti-TNF. *Arthritis Rheum* 2004;51:447-50.

(233).- Ferrante A, Parinello G, Avellone G, et al. Atherosclerosis in females patients with rheumatoid arthritis: a two years follow up. *Ann Rheum Dis* 2005;54(Suppl III):91.

(234).- Gerli R, Schillachi G, Giordano A et al. CD4⁺ CD28⁻ T Lymphocytes contribute to early atherosclerotic damage in rheumatoid arthritis patients. *Circulation* 2004;109:2744-8.

(235).- Yazdani-Biuki B, Steltz H, Brezinschek HP et al. Improvement of insulin sensitivity in insulin resistant subjects during prolonged treatment with infliximab. *Eur J Clin Invest* 2004;34:641-2.

(236).- Kiortsis DN, Mavridis AK, Vasakos S et al. Effects of infliximab treatment on insuline resistance in patients with rheumatoid arthritis and ankilosin spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:765-66.

(237).- Irace C, Mancuso G, Fiaschi E et al. Effect of anti-TNF therapy on arterial diameter and wall shear stress and HDL cholesterol. *Atherosclerosis* 2004;177:113-8.

(238).- Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Doria A et al. TNF- α , biologic agents and cardiovascular risk. *Lupus* 2005;14:780-4.

(239).- Jacobsson L, Turesson C, Gulfe A et al. Low incidence of first cardiovascular event in rheumatoid arthritis patient treated with TNF-blockers *Arthritis Rheum* 2003;48(Suppl):S241.

(240).- Chung ES, Packer M, Lo KH et al. Randomized double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to TNF- α , in patient

with moderate to severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation* 2003;17:3133-40.

(241).- Mann DL, McMurray JJ, Packer M et al. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the Randomized Etanercept Worldwide evaluation (RENEWAL). *Circulation* 2004;109:1594-1602.

(242).- Jacobsson LT, Turesson C, Nilsson JA et al. Treatment with TNF blockers and mortality risk in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:670-5.

(243).- Kaplan MJ. Do tumor necrosis factor inhibitors prevent first cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis?. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2005;1:74-75.

(244).- Wolfe F, Michaud K. Heart failure in rheumatoid arthritis: rates, predictors and effect of anti-tumor necrosis factor therapy. *Am J Med* 2004;116:305-311.

(245).- Michaud K, Wolfe F. Comorbidities in rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2007 Oct;21(5):885-906.

(246).- Panoulas VF et al. Prevalence and associations of hypertension and its control in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 2007 Sep;46:1477-82.

(247).- Distribución de la Artritis en España. En: <http://www.ser.es/estadísticas>.

(248).- Maradit-Kremers H, Nicola PJ *et al* . Cardiovascular death in Rheumatoid Arthritis: a population based study. *Arthritis and Rheum*, 2005 March;52:722-732.

(249).- Carmona L. ¿Está incrementada la mortalidad cardiovascular en la AR? Posición en contra. *Reum Clin* 2006 Sep;2 (Extraordinario 2):49-51.

(250).- Turesson C, McClelland RL, Christianson T, Matsson E. No decrease over time in the incidence of vasculitis or other extra-articular manifestations in rheumatoid

arthritis: results from a community based study. *Arthritis Rheum* 2004 Nov;50(11): 3729-31.

(251).- Nguyen-Oghalai TU, Hunnicutt SE, Smith ST, Maganti R, McNeary TA. Factors that impact decision making among rheumatologists in the initiation of treatment for hypertension in rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol* 2007 Dec;13:307-12.

●Manifestaciones extra-articulares:

-CRIOGLOBULINEMIA: Si No

-VASCULITIS: Si No

-NEUROPATÍA Si No

-PATOLOGÍA PULMONAR: Si No

-AFECTACION CARDIACA: Si No

-SJÖGREN: Si No

-NODULOS REUMATOIDES: Si No

-RAYNAUD: Si No

-SUBLUXACION ATLAS-AXIS: Si No

-Morbilidad cardiovascular:

● Factores de riesgo cardiovascular:

-HTA No Si (Lleva tto (S/N):)

-DISLIPEMIA No Si (Lleva tto (S/N):)

-DM: No Si

-OBESIDAD No Si

-TABAQUISMO Exfumador fumador actual nunca ha fumado

● Eventos cardiovasculares:

No

Si

Anterior a AR Posterior a AR (Años de evol:)

- Tipo de evento (angor, IAM, ACV, TVP, TEP, IC, otros):

-Nº episodios: