

**UNIVERSIDAD DE MÁLAGA**

Programa de Doctorado en Biomedicina,  
Investigación Traslacional y Nuevas Tecnologías en Salud

**Facultad de Medicina**



**TESIS DOCTORAL**

**ESTUDIO DE LIPEMIA POSTPRANDIAL Y GROSOR  
ÍNTIMO-MEDIAL CAROTÍDEO EN ARTRITIS  
REUMATOIDE**

Autora:

**Marta Rojas Giménez**

Directores:

**Prof. Antonio Fernández Nebro**

**Dra. Sara Manrique Arija**

Málaga, 2020





UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

AUTOR: Marta Rojas Giménez

 <http://orcid.org/0000-0001-8290-3542>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): [riuma.uma.es](http://riuma.uma.es)





FACULTAD DE MEDICINA,  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA Y  
DERMATOLOGÍA

**DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD DE LA TESIS  
PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR**

D<sup>a</sup> Marta Rojas Giménez, estudiante del programa de doctorado **Biomedicina, Investigación traslacional y Nuevas Tecnologías en Salud** de la Universidad de Málaga, autora de la tesis, presentada para la obtención de título de doctor por la Universidad de Málaga titulada: “**Estudio de lipemia postprandial y grosor íntimo-medial carotídeo en Artritis Reumatoide**”.

Y realizada bajo la dirección y tutela de D. Antonio Fernández Nebro y la dirección de D<sup>a</sup> Sara Manrique Arija,

DECLARO QUE:

La tesis presentada es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, conforme al ordenamiento jurídico vigente (Real Decreto Legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la ley de Propiedad Intelectual, regularizado, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo.

Igualmente asumo, ante la Universidad de Málaga y ante cualquier otra instancia, la responsabilidad que pudiera derivarse en caso de plagio de contenidos en la tesis presentada, conforme al ordenamiento jurídico vigente.

En Málaga, a fecha de 4 de diciembre de 2020



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA



FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA Y  
DERMATOLOGÍA

**D. ANTONIO FERNÁNDEZ NEBRO**, Doctor en Medicina y Cirugía, Profesor Titular del Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga y jefe de servicio de la unidad de Reumatología del Hospital Regional Universitario de Málaga

**D<sup>a</sup> SARA MANRIQUE ARIJA**, Doctora en Medicina y Cirugía y Facultativo Especialista de Área de la unidad de Reumatología del Hospital Regional Universitario de Málaga

#### **CERTIFICAN**

Que D<sup>a</sup> MARTA ROJAS GIMÉNEZ, ha obtenido y estudiado bajo nuestra dirección el material necesario para la realización de su tesis doctoral titulada: **“Estudio de lipemia postprandial y grosor íntimo-medial carotídeo en Artritis Reumatoide”**.

Una vez finalizada autorizamos su presentación para ser juzgada por el tribunal correspondiente.

Y para que conste, en cumplimiento de las disposiciones vigentes expide el presente en Málaga, diciembre 2020.

Fdo: Prof. Antonio Fernández-Nebro

Fdo: Dra. Sara Manrique Arija





UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

## AGRADECIMIENTOS

Quiero dedicar este trabajo a todas aquellas personas que de una forma u otra han contribuido y siguen contribuyendo en mi trayectoria tanto profesional como personal y en particular a aquellas que han colaborado estrechamente para que este trabajo llegue hasta aquí.

En primer lugar, al servicio completo de Reumatología del Hospital Regional Universitario de Málaga, sin dejarme atrás a Mamen, del Hospital Clínico, porque han sido durante años mi familia malagueña, porque gracias a ellos he aprendido gran parte de lo que sé de la reumatología y porque me han hecho pasar momentos inolvidables. En concreto a Antonio, por dirigirme en el camino de esta especialidad, por empujarme a seguir avanzando, trabajando y a pisar baldosas que yo veía tambalearse y que gracias a tu apoyo cruzamos sin dificultad. A Laura y a Noor, nuestras enfermeras, que han trabajado de forma incansable con todas las muestras sin poner ninguna objeción cuando las sobrecargábamos. Y por supuesto a Natalia, este trabajo es sin duda también tuyo, gracias por todo lo que me has enseñado, por animarme cuando lo necesitaba, por transmitirme tu entusiasmo en el trabajo, por darme siempre soluciones cuando me bloqueaba y ayudarme, sin escuchar nunca una negativa de tu parte. Has sido mi residente mayor, mi compañera, mi profesora y una amiga.

A todos los pacientes que han colaborado de forma altruista en este estudio.

Al servicio de Reumatología del HURS de Córdoba, por la acogida y el apoyo recibido en estos dos últimos años que han sido fundamentales para desarrollar este trabajo. En concreto a Eduardo, por su confianza en mí y por facilitarme siempre todo para que pudiera cuadrar el tiempo para seguir con este trabajo. Y a Alejandro, por su continuo ánimo, su alegría y

su positivismo, por ayudarme a conseguir la seguridad en mí misma que muchas veces he necesitado.

Y, por último, y no menos importante, al pilar fundamental de mi vida, mi familia. A mis padres y mi hermana, porque siempre me empujaron a seguir creciendo, porque han aceptado y me han apoyado en cada una de las decisiones que he tomado y en cada rumbo y cada cambio que ha dado mi vida, andando conmigo el camino y ayudándome en lo que necesitaba. A mi marido, Kike, por apoyarme y animarme a seguir avanzando y superarme profesionalmente, siempre viendo el lado bueno de las cosas y porque sin su ayuda este trabajo hubiera sido un caos informático.

Gracias.

## INDICE GENERAL

AGRADECIMIENTOS .....	7
INDICE GENERAL .....	9
ABREVIATURAS .....	13
INDICE DE TABLAS .....	17
INDICE DE FIGURAS .....	19
I. RESUMEN.....	23
II. INTRODUCCIÓN.....	27
1. EPIDEMIOLOGÍA.....	27
1.1 Incidencia.....	27
1.2 Prevalencia.....	28
2. ETIOPATOGENIA .....	28
2.1 Factores genéticos.....	29
2.2 Factores ambientales.....	30
3. PRONÓSTICO .....	30
4. ARTERIOSCLEROSIS Y RIESGO CARDIOVASCULAR.....	32
5. RIESGO CARDIOVASCULAR EN AR .....	33
5.1 Factores de riesgo cardiovascular en AR.....	34
5.1.1. Tabaquismo.....	35
5.1.2. Diabetes Mellitus .....	35
5.1.3. Hipertensión Arterial .....	36
5.1.4. Obesidad .....	36
5.1.5. Sedentarismo.....	37
5.1.6. Homocisteína .....	37
5.1.7. Fibrinógeno.....	38
5.1.8. Proteína C reactiva.....	38
5.1.9. Dislipemia.....	39
6. METABOLISMO LIPÍDICO.....	40
6.1 Papel de los triglicéridos en el riesgo cardiovascular .....	42
6.2 Papel de las apolipoproteínas en el riesgo cardiovascular .....	44
6.1. Apolipoproteínas y AR.....	47
7. LIPEMIA POSTPRANDIAL .....	49
7.1 Fisiopatología de la dislipemia postprandial .....	51
8. GROSOR ÍNTIMO-MEDIAL CAROTÍDEO (GIMc).....	52
8.1 GIMc y AR .....	56

III.	JUSTIFICACIÓN .....	65
IV.	HIPÓTESIS Y OBJETIVOS .....	69
1.	HIPÓTESIS.....	69
2.	OBJETIVOS .....	69
2.1.	Objetivo general.....	69
2.2.	Objetivos operativos .....	69
V.	PACIENTES Y MÉTODOS.....	73
1.	DISEÑO.....	73
2.	MARCO DEL ESTUDIO .....	73
3.	SUJETOS.....	74
3.1	Pacientes .....	74
3.1.1	Criterios de selección.....	74
3.2	Controles .....	75
3.2.1	Criterios de selección de los controles .....	75
4.	PROTOCOLO DEL ESTUDIO.....	76
5.	VARIABLES DE ESTUDIO Y DEFINICIONES OPERATIVAS.....	77
5.1	Variables de desenlace principal.....	77
5.2	Otras Variables.....	78
5.2.1	Datos identificativos, epidemiológicos y antropométricos .....	78
5.2.2	Datos sobre las enfermedades concomitantes (a todos los sujetos) .....	79
5.2.3	Datos sobre la artritis (solo a los casos).....	80
5.2.4	Variables de laboratorio .....	82
5.2.5	Variables ecográficas .....	84
6.	ASPECTOS ÉTICOS Y DE CONFIDENCIALIDAD .....	84
7.	MÉTODOS ESTADÍSTICOS .....	85
7.1	Cálculo de tamaño muestral.....	85
7.2	Análisis estadístico.....	85
8.	MEMORIA ECONÓMICA .....	86
VI.	RESULTADOS .....	89
1.	CARACTERÍSTICAS DESCRIPTIVAS BASALES DE AMBOS GRUPOS .....	89
1.1	Características epidemiológicas y comorbilidades .....	89
1.2	Características antropométricas .....	90
1.3	Características clínico-analíticas de los pacientes.....	90
1.4	Tratamiento de los pacientes y controles en la fecha de corte .....	91
2.	NIVELES DE LIPEMIA EN AMBOS GRUPOS .....	93
2.1	Lipemia preprandial .....	93

2.2	Lipemia postprandial .....	94
2.3	Incremento de lipemia postprandial.....	95
3.	ECOGRAFÍA CAROTÍDEA. GIMc en ambos grupos.....	95
4.	CORRELACIÓN LIPEMIA y GIMc EN EL GRUPO COMPLETO DE AR .....	96
4.1	Relación entre ApoB48 preprandial y características de la enfermedad .....	96
4.2	Relación entre ApoB48 preprandial y diferentes niveles de lipemia preprandial....	97
4.3	Relación entre GIMc y características basales.....	99
4.4	Relación entre GIMc y diferentes niveles de lipemia preprandiales .....	100
4.5	Relación entre ApoB48 postprandial y características de la enfermedad .....	101
4.6	Relación entre Apob48 postprandial y diferentes niveles de lipemia postprandial	101
4.7	Relación entre GIMc y diferentes niveles de lipemia postprandiales .....	102
5.	CARACTERÍSTICAS DEL GRUPO DE AR SEGUN GIMc .....	104
5.1	Características basales, antropométricas y comorbilidades de los pacientes con AR según GIMc .....	104
5.2	Características clínico-analíticas de la enfermedad y tratamientos según GIMc...	105
5.3	Lipemia preprandial en AR según GIMc.....	107
5.4	Lipemia postprandial en AR según GIMc .....	107
5.5	Incremento de lipemia postprandial en AR según GIMc.....	110
6.	CARACTERÍSTICAS DEL GRUPO DE AR SEGUN GIMc Y SEXO.....	110
6.1	Lipemia preprandial en mujeres con AR según GIMc .....	110
6.2	Lipemia postprandial en mujeres con AR según GIMc.....	111
6.3	Incremento de lipemia postprandial en mujeres con AR según GIMc .....	112
7.	ANÁLISIS MULTIVARIANTE.....	113
VII.	DISCUSIÓN.....	117
	Fortalezas.....	125
	Limitaciones .....	126
VIII.	CONCLUSIONES.....	131
IX.	BIBLIOGRAFÍA.....	135
X.	ANEXOS.....	151



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

## ABREVIATURAS

**ACR:** American College of Rheumatology

**ADA:** Adalimumab

**AF:** Antecedentes familiares

**AINES:** Antiinflamatorios no esteroideos

**Apo:** Apolipoproteína

**AR:** Artritis Reumatoide

**ARA II:** Antagonista de receptores de angiotensina

**Anti CCP o ACPA:** Anti-péptido cíclico citrulinado

**cHDL:** Colesterol HDL

**cLDL:** Colesterol LDL

**CARMA:** CARdiovascular in rheuMATology Project

**CCA:** Arteria carótida común

**CDAI:** Clinical Disease Activity Index

**CETP:** Proteína de transferencia de éster de colesterol

**CK:** Creatinquinasa

**CV:** Cardiovascular

**DAS28:** Disease activity score 28 articulaciones

**DE:** Desviación estándar

**DM:** Diabetes Mellitus

**ECA:** Arteria carótida externa

**ECV:** Enfermedad cardiovascular

**EO:** Estrés oxidativo

**EVA:** Escala visual analógica

**FAME:** Fármaco modificador de la enfermedad

**FAMEb:** Fármaco antirreumáticos modificadores de la enfermedad biológicos

**FAMEs:** Fármaco antirreumáticos modificadores de la enfermedad sintéticos

**FR:** Factor reumatoide

**EPISER:** Prevalencia e impacto de las Enfermedades Reumáticas en la población adulta española

**EULAR:** Europe League Against Rheumatism

**GIMc:** Grosor íntimo-medial carotídeo

**HAQ:** Cuestionario de evaluación de salud

**HCM:** Complejo mayor de histocompatibilidad

**HCQ:** Hidroxicloroquina

**HDL:** Lipoproteína de alta densidad

**HLA:** Antígeno leucocitario humano

**HTA:** Hipertensión arterial

**ICA:** Arteria carótida interna

**IDL:** Lipoproteína de densidad intermedia

**IECA:** Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

**IL-6:** Interleuquina 6

**IMC:** Índice de masa corporal

- IMID:** Enfermedades inflamatorias inmunomediadas
- IPAQ:** Cuestionario internacional de actividad física
- LDL:** Lipoproteína de baja densidad
- LF:** Leflunomida
- LP:** Lipemia postprandial
- Lp (a):** Lipoproteína a
- LPL:** Lipasa lipoproteica
- LRTG:** Lipoproteínas ricas en triglicéridos
- MEDAS:** Encuesta de adherencia a la dieta mediterránea
- MET:** Metabolic Equivalent of Task
- MTX:** Metotrexato
- NAD:** Número de articulaciones dolorosas
- NAI:** Número de articulaciones inflamadas
- NF- $\kappa$ B:** Factor nuclear  $\kappa$ B
- PAI-1:** Inhibidor 1 del activador del plasminógeno
- PCR:** Proteína C Reactiva
- QM:** Quilomicrón
- QMCOL:** Quilomicrones de colesterol
- QMTG:** Quilomicrones de triglicéridos
- RIC:** Rango intercuartílico
- SAA:** Amiloide sérico A

**Sc:** Subcutáneo

**SDAI:** Simple Disease Activity Index

**SERAP:** Evaluación de un modelo de atención de artritis en España

**SF:** Score de Framingham

**SSZ:** Salazopyrina

**TAC:** Tomografía axial computarizada

**TG:** Triglicéridos

**TNF  $\alpha$ :** Factor de necrosis tumoral  $\alpha$

**VLDL:** Lipoproteína de muy baja densidad

**VLDLTG:** VLDL de triglicéridos

**VLDLcol:** VLDL de colesterol

**VSG:** Velocidad de sedimentación globular

## INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Principales estudios de GIMc y AR.....	59
Tabla 2 Características epidemiológicas de 40 pacientes con AR y 40 controles .....	89
Tabla 3 Características antropométricas de 40 pacientes con AR y 40 controles.....	90
Tabla 4 Características clínico-analíticas de 40 pacientes con AR.....	91
Tabla 5 Fármacos en la fecha de corte en ambos grupos .....	92
Tabla 6 Perfil metabólico preprandial en 40 pacientes con AR y 40 controles .....	93
Tabla 7 Perfil metabólico postprandial en 40 pacientes con AR y 40 controles.....	94
Tabla 8 Incremento de lipemia postprandial en pacientes y controles.....	95
Tabla 9 Ecografía carotídea en ambos grupos .....	96
Tabla 10 Correlación lineal entre ApoB48 preprandial y características de la enfermedad .....	96
Tabla 11 Correlación lineal entre ApoB48 preprandial y lipemia preprandial .....	97
Tabla 12 Correlación lineal entre GIMc y lipemia preprandial .....	100
Tabla 13 Correlación lineal entre GIMc y lipemia postprandial.....	103
Tabla 14 Características basales, antropométricas y comorbilidades de los pacientes con AR según GIM carotídeo .....	105

Tabla 15 Características clínico-analíticas de la enfermedad y tratamientos según GIMc .....	106
Tabla 16 Perfil lipídico preprandial en AR según GIMc .....	107
Tabla 17 Perfil lipídico postprandial en AR según GIMc .....	108
Tabla 18 Perfil lipídico postprandial en controles según GIMc .....	109
Tabla 19 Incremento lipemia postprandial en AR según GIMc .....	110
Tabla 20 Perfil lipídico preprandial en mujeres con AR según GIMc .....	111
Tabla 21 Perfil lipídico postprandial en mujeres con AR según GIMc .....	112
Tabla 22 Incremento lipemia postprandial en AR según GIMc .....	112
Tabla 23 Regresión logística de características asociadas al GIMc patológico (GIMc $p > 90$ ) en pacientes con AR. ....	113
Tabla 24 Regresión lineal múltiple de características asociadas al GIMc en pacientes con AR .....	113

## INDICE DE FIGURAS

Figura 1 Lipoproteínas según densidad y tamaño y sus marcadores de laboratorio .....	42
Figura 2 Metabolismo de lipoproteínas. Visión global .....	44
Figura 3 Papel de la apoB en el desarrollo de aterosclerosis .....	46
Figura 4 Árbol carotídeo .....	55
Figura 5 Medición de GIM en diástole .....	55
Figura 6 Percentiles de GIMc por sexo y edad .....	56
Figura 7 Relación de ApoB48 preprandial con diferentes niveles lípidos.....	98
Figura 8 Relación entre GIMc máximo y niveles de ACPA.....	99
Figura 9 Relación entre apoB48 preprandial y GIMc máximo.....	100
Figura 10 Relación de apoB48 postprandial con diferentes niveles lípidos .....	102
Figura 11 Relación entre apoB48, apoB100 postprandial y GIMc máximo .....	103
Figura 12 Diferencias en niveles de lípidos y apoB48 según GIMc en AR.....	109



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

## RESUMEN

---



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

## I. RESUMEN

**Objetivo:** Describir la lipemia postprandial en pacientes con artritis reumatoide (AR) y analizar su asociación con la aterosclerosis subclínica medida mediante grosor íntimo-medial carotídeo (GIMc).

### **Material y métodos:**

Diseño: Estudio observacional transversal controlado.

Pacientes: Se incluyeron 40 casos con AR establecida y 40 controles pareados por sexo y edad. Se excluyeron sujetos con dislipemia.

Protocolo: Entre enero y octubre de 2019 se reclutaron consecutivamente pacientes con AR de una cohorte de inicio establecida entre 2007 y 2012 que cumplían los criterios de inclusión. Se realizó extracción sanguínea en todos los pacientes, posteriormente tomaron un desayuno mixto y se volvió a extraer sangre a las 4 horas postprandiales. A todos los sujetos se les realizó una ecografía carotídea para medir el grosor de la íntimo-medial y evaluar la presencia de placas de ateroma.

Variables de desenlace: El GIMc patológico se definió como un grosor carotídeo mayor al percentil 90 (>p90) para su edad y sexo. Los lípidos plasmáticos, colesterol y sus fracciones, triglicéridos, ApoB48 y ApoB total fueron evaluados basal y postprandialmente.

Otras variables: Características clínico-analíticas, comorbilidades, score Framingham, encuesta de ejercicio físico (IPAQ), encuesta de dieta mediterránea (MEDAS), actividad de la enfermedad por DAS28 (*Disease Activity Score 28* articulaciones), CDAI (*Clinical Disease Activity Index*) y SDAI (*Disease Activity Index*). Presencia de erosiones, factor reumatoide (FR) y anticuerpos anti-péptidos cíclicos citrulinados (ACPA). Tratamientos.

Análisis: Descriptivo. Análisis bivariante mediante *t-Student* y U de Mann-Whitney o  $\chi^2$ . Se realizaron 2 modelos multivariantes para identificar los factores asociados a GIMc patológico en pacientes con AR.

**Resultados:**

Los pacientes con AR mostraron valores lipídicos en ayunas similares a los controles, pero superiores de ApoB48 postprandial (mediana [RIC]= 14,4 [10,8-23,2] vs 12,1 [10,9-16,2];  $p=0,042$ ). Hubo 10 pacientes con AR (25%) y 9 controles (22,5%) con GIMc patológico. El GIMc patológico en los pacientes con AR se asoció con ApoB48 postprandial (OR [95% CI] 1,16 [1,0-1,3]) y ApoB total (OR [95% CI] 1,21 [1,1-1,3]). El segundo modelo mostró además un incremento medio de 0,258 mm de GIMc en pacientes con anticuerpos anticitrulinados (ACPA) elevados.

**Conclusión:** Los niveles de ApoB48 postprandiales en pacientes con AR son altos en comparación con los controles. Los niveles postprandiales de ApoB48 y ApoB total y la presencia de ACPA a títulos altos, se asocian con un GIMc patológico en pacientes con AR. Esto podría indicar un efecto negativo de estas partículas aterogénicas sobre el endotelio que debería investigarse en posteriores estudios.

# INTRODUCCIÓN

---





UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

## II. INTRODUCCIÓN

La Artritis Reumatoide (AR) es una enfermedad sistémica inflamatoria que se caracteriza, fundamentalmente, por inflamación crónica poliarticular y destrucción progresiva del cartílago y del hueso subcondral. Afecta típicamente a articulaciones pequeñas y medianas de forma simétrica. La lesión primaria es la sinovitis, producida por infiltración de células inmunitarias en la membrana sinovial y la formación de pannus inflamatorio. El pannus inflamatorio, rico en células inflamatorias, mediadores inmunológicos y neovasos, es capaz de deteriorar el cartílago y erosionar el hueso, provocando así un fallo en la funcionalidad de las articulaciones afectadas. Así mismo, la AR, a menudo compromete otros aparatos y sistemas, como respiratorio, el cardiovascular, y el hematopoyético (1, 2) que reduce la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes.

### 1. EPIDEMIOLOGÍA

#### 1.1 Incidencia

Aunque la incidencia anual es altamente variable y depende de muchos factores, incluyendo el sexo, la etnia y la edad, en nuestro país el estudio SERAP (Evaluación de un modelo de atención de artritis en España) de la Sociedad Española de Reumatología permitió estimar la incidencia de AR en 8,3 casos por cada 100.000 adultos mayores de 16 años (IC del 95%, 7,5-9,2). Con una incidencia por sexo de 11,3 casos por 100.000 (IC del 95%, 10,0-12,8) para las mujeres y de 5,2 casos por 100.000 (IC del 95%, 4,3-6,3) para los varones (3).

Las tasas de incidencia anual se estiman en 16,5 casos por 100.000 en el sur de Europa, 29 en el norte y 38 en Norteamérica. Siendo el triple en mujeres que en hombres (4).

## 1.2 Prevalencia

Su prevalencia en la población general mayor de 20 años varía entre 0,5% y 1%. Según el estudio EPISER (prevalencia e impacto de las Enfermedades Reumáticas en la población adulta española) (5) se calculó que había aproximadamente entre 150-200 mil personas con AR en nuestro país. La prevalencia aumenta con la edad, siendo más frecuente entre la cuarta y sexta década de la vida. Su frecuencia es de 2 a 3 veces mayor en mujeres que en hombres con una prevalencia de 0,8% (IC 95% 0,4-1,3) en las primeras frente a 0,2% (IC 95%: < 0,5) en los segundos. Igualmente se ha observado, también, mayor frecuencia en población urbana que rural (5, 6).

Existe una considerable variación regional, de tal forma que en el sur de Europa la prevalencia es menor (mediana de 3,3, casos por 1000 habitantes) que en el norte (5 por 1000). Las mayores cifras se encuentran en EE. UU (10,7 por 1000). En Asia se estima una tasa de 2,8 a 3,5 por 1000 y en algunas zonas de África rural la enfermedad está ausente.

## 2. ETIOPATOGENIA

La etiología específica de la AR es aún desconocida y sigue siendo difícil de alcanzar debido a que se trata de una enfermedad compleja fruto de una interacción multifactorial. El medio por el que los diferentes factores desencadenan la enfermedad es la desregulación inmunológica que conduce a la inflamación y la autoinmunidad. Esta desregulación se caracteriza por la presencia de células B y T autorreactivas dirigidas contra proteínas sinoviales, lo que conduce a la inflamación articular seguida del daño articular (7). A lo largo de décadas, el trabajo clínico y científico nos ha ayudado a comprender más la patología, pero los factores que causan la enfermedad son aún desconocidos. Después de

todos los estudios realizados y publicados parece estar claro que su patogénesis requiere interacción entre factores genéticos y ambientales. Por tanto, su etiología es multifactorial y la interacción de estos factores desencadena los eventos inmunológicos que desembocan en los signos clínicos de la artritis (8).

Al ser de etiología compleja y multifactorial nos dificulta tanto su comprensión como el manejo de los pacientes al no poder existir el ideal de un tratamiento etiológico y así eliminar la causa de la enfermedad y solo poder realizar tratamiento dirigido a interrumpir o bloquear los diferentes pasos de su patogenia. Esto implica a su vez que los pacientes sean muy heterogéneos también en la presentación clínica de la enfermedad (9).

## 2.1 Factores genéticos

Dentro de los factores genéticos, en pocos años, se han identificado con gran fiabilidad 101 *loci* de susceptibilidad a AR (10). Los estudios de asociación de todo el genoma revelaron que los genes ubicados en la Complejo Mayor de Histocompatibilidad (HCM) proporcionan la asociación más fuerte con la susceptibilidad para desarrollar AR. La presencia de ciertos alelos HLA-clase II (Antígeno leucocitario humano- clase II) que comparten la secuencia en la posición 70-74 en la tercera región hipervariable con el gen DRB1 \* 0401, se denominó epítipo compartido y se vio que ocurría más a menudo en los pacientes con AR en comparación con los controles (11). Sin embargo, no todos los individuos portadores de esos genes desarrollan AR.

Estudios recientes han implicado variantes de algunos genes que podrían contribuir a la gravedad de la enfermedad con un impacto mucho menor que los genes HLA (12).

El bajo índice de concordancia de AR en gemelos homocigóticos indica la participación de otros factores además de factores genéticos.

## 2.2 Factores ambientales

Entre los factores ambientales, el tabaquismo y las infecciones se han asociado con el desarrollo y la patogénesis de la AR. Fumar ha sido estudiado ampliamente y se ha demostrado que está asociado con AR seropositivas en personas genéticamente predispuestas (8).

Durante décadas se ha propuesto una etiología infecciosa de la AR. Aunque no existen pruebas concluyentes, agentes infecciosos como *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli*, *Mycoplasma fermentans*, *Klebsiella pneumoniae* y *Porphyromonas gingivalis* se han relacionado con artritis inflamatorias en muchas poblaciones étnicas (13).

Otros factores de riesgo que se han relacionado con la AR son la exposición a sílice, factores hormonales, así como factores dietéticos (14).

En los últimos años ha cobrado más importancia la microbiota intestinal como factor ambiental relacionado con el desarrollo de la AR. Ésta podría tener un papel central, ya que los otros factores podrían inducir cambios desfavorables en la composición de la microbiota y propiciar o acelerar el desarrollo de la AR en individuos genéticamente predispuestos (15).

## 3. PRONÓSTICO

La AR tiene un curso variable pero habitualmente es crónica con oscilaciones en la actividad y tendencia a la deformidad y a la rigidez de las articulaciones. Se calcula que entre un 60 y un 90% de los pacientes tendrán un curso progresivo asociado a la destrucción articular en pocos años desde el inicio de la enfermedad. Como resultado de esta evolución

desencadenará discapacidad e importante disminución de la calidad de vida y de la esperanza de vida. Es por ello por lo que la última guía de *European League Against Rheumatism* (EULAR) estratifica a los pacientes basándose en factores pronósticos (16).

La supervivencia de los pacientes con AR ha mejorado en los últimos años. Este hecho parece guardar relación tanto con un diagnóstico más precoz como con un uso temprano y más intenso de las diferentes terapias antirreumáticas (17, 18).

A pesar de ello, los sujetos con AR presentan una mayor mortalidad cardiovascular (CV) que la población de la misma edad y sexo (19, 20). Se estima que el 0,08% de todas las muertes en España son causadas por AR (21). Entre un tercio y la mitad de las muertes prematuras son debidas a enfermedad cardiovascular (incluyendo cardiopatía isquémica y accidentes cerebrovasculares) (20, 22, 23). Esto se debe al desarrollo de una aterogénesis acelerada (24). Se ha calculado que el riesgo relativo de desarrollo de un episodio CV en sujetos con AR es alrededor del doble que las personas de la misma edad y sexo sin este proceso (25).

Tanto los factores de riesgo cardiovascular tradicionales, tales como hiperlipidemia e hipertensión, como factores de riesgo específicos de AR, tales como actividad de la enfermedad, velocidad de sedimentación globular (VSG) y la proteína C-reactiva (PCR) pueden desempeñar un papel en el riesgo total de enfermedad cardiovascular (ECV) en estos pacientes (26-28).

Desde la creación del *score* de *Framingham* (SF), hace más de 30 años, se han desarrollado varias escalas diferentes con el objetivo de evaluar con más eficacia el riesgo CV en la población y de esta forma, tomar medidas de prevención primaria. Actualmente las guías de EULAR recomiendan la evaluación anual del riesgo CV en los pacientes con AR y reevaluar si el paciente cambia de terapia con FAME (fármaco modificador de la enfermedad) (29).

Aunque gracias a estas recomendaciones se ha tomado más conciencia de la necesidad de controlar los factores de riesgo cardiovasculares en pacientes con AR debido al incremento del riesgo cardiovascular que presentan, la realidad es que en la práctica clínica no siempre se lleva a cabo de manera consistente y regular (30, 31).

#### **4. ARTERIOSCLEROSIS Y RIESGO CARDIOVASCULAR**

Las ECV son la primera causa de morbimortalidad en el mundo desarrollado, lo que supone en España aproximadamente el 20% de la mortalidad en la edad adulta. En los últimos años se ha producido un descenso progresivo de la mortalidad por eventos cardiovasculares sin embargo se ha incrementado la morbilidad. Por tanto, es necesario un mejor conocimiento de factores de RCV tanto clásicos como emergentes (32).

La arteriosclerosis es la principal causa de las ECV y afecta fundamentalmente a las arterias de mediano y gran calibre. Se caracteriza por el endurecimiento y la pérdida de elasticidad de la pared arterial. La aterosclerosis, un tipo de arterioesclerosis, que ocasionalmente se utiliza como términos intercambiables, se caracteriza por la formación de una placa aterosclerosa que conduce al estrechamiento de su lumen, su posterior ruptura y formación de un trombo intraluminal provocando la isquemia y necrosis del territorio dependiente de la arteria ocluida (33).

El transporte de las partículas oxidadas de colesterol LDL (lipoproteína de baja densidad) (cLDL) a través del endotelio al interior de la pared arterial es un factor inicial y fundamental para el desarrollo de la placa de ateroma. Sin embargo, la aterosclerosis es un proceso más complejo en el que intervienen diferentes respuestas celulares y moleculares específicas originando así, un proceso inflamatorio. Los factores de riesgo, tales como la hipertensión y la diabetes, generan estrés oxidativo (EO) activando el factor nuclear  $\kappa\beta$  (NF- $\kappa\beta$ ); éste, a

su vez, activa numerosos genes involucrados en el proceso inflamatorio. Este proceso inflamatorio y de EO está presente en el inicio, el desarrollo y en las complicaciones de las placas de aterosclerosis (34, 35). El riesgo de desarrollar arteriosclerosis y su complicación clínica, la enfermedad cardiovascular, depende de múltiples factores haciendo que no sea un proceso uniforme en toda la población. Por ello, las ECV de origen arterioesclerótico son un modelo de patología multifactorial, donde confluyen tanto factores ambientales como genéticos.

## **5. RIESGO CARDIOVASCULAR EN AR**

La AR está asociada con un aumento de los eventos cardiovasculares y, como se ha mencionado previamente, se calcula que aumenta el riesgo de mortalidad CV hasta en un 50% en comparación con la población general (29). Diferentes estudios encontraron que el riesgo de ECV en la AR es comparable al de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (36-38).

La evidencia sugiere que los factores de riesgo clásicos son importantes, pero no suficientes para explicar todo el exceso de riesgo CV de estos pacientes (39, 40). La elevada carga inflamatoria sistémica asociada con la enfermedad es también un papel clave en el aumento de este riesgo CV que contribuye al proceso de aterogénesis acelerada (41). Cada vez hay más estudios que muestran que los pacientes con AR activa no tratada, tienen niveles más bajos de colesterol total, cLDL y cHDL (colesterol HDL) (42). Esta asociación paradójica de los lípidos con la AR se ha relacionado con un mayor riesgo de ECV debido a la inflamación existente. De hecho, el control de la inflamación puede aumentar estos valores de lípidos en suero, pero este hecho se ha relacionado también con una reducción de los eventos cardiovasculares (43, 44).

### 5.1 Factores de riesgo cardiovascular en AR

Entre los factores de riesgo, denominados tradicionales, se incluyen factores modificables como tabaquismo, diabetes, hipertensión, niveles de cLDL elevados y cHDL bajos, y no modificables, como el sexo masculino. Juntos, son causa de la mitad de los eventos coronarios. La obesidad y el estilo de vida sedentaria también son factores importantes y modificables. Sin embargo, existen otros factores que podrían contribuir al riesgo CV de estos pacientes, diferentes a los factores clásicos. Estos incluyen la homocisteína, factores protrombóticos y marcadores serológicos de inflamación sistémica, tales como la proteína C reactiva (PCR) (45-47).

Los factores descritos a continuación se han asociado al aumento del riesgo cardiovascular en AR:

#### Factores de riesgo inherentes a la artritis

Para establecer el riesgo CV de los sujetos con AR en su justa medida es importante identificar factores inherentes a esta enfermedad inflamatoria crónica que se han visto relacionados con el desarrollo de aterogénesis acelerada y de episodios CV. En este sentido, se observó que sujetos factor reumatoide (FR) positivo o que presentan anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados (anti-CCP, ACPA) positivos tienen una enfermedad más grave y un peor pronóstico CV (48). Por otro lado, se observó una asociación frecuente entre ACPA y alelos HLA-DRB1\*04 asociados a mayor riesgo CV. Por esto, las pruebas de asociación de los alelos HLADRB1\* 0401 y HLA-DRB1\*0404 al desarrollo de disfunción endotelial (49) y con un mayor riesgo de episodios CV enfatizan la importancia pronóstica de la positividad de los ACPA.

Así mismo, la duración de la AR y la presencia de una enfermedad clínica más grave (aquellos sujetos con manifestaciones extraarticulares) son otros marcadores pronósticos de enfermedad CV en la AR (50, 51). Por este motivo y de acuerdo con el consenso EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics, es recomendable multiplicar el riesgo CV estimado según las tablas SCORE por 1,5 puntos si algunos de los siguientes criterios clínicos están presentes: duración de la AR superior a 10 años, FR o ACPA positivos o presencia de manifestaciones extraarticulares (29).

#### 5.1.1. Tabaquismo

El tabaquismo se asocia a mortalidad cardiovascular incrementada en la población general. Los fumadores tienen elevado fibrinógeno, factor asociado a incremento de eventos cardiovasculares (52). Mikuls (53) concluyó que el tabaquismo se asocia a mayor agresividad de la AR, manifestada por títulos elevados de FR y ACPA, presencia de nódulos reumatoides y progresión radiográfica acelerada. Esto sugiere que pueda estar asociado a incremento de mortalidad cardiovascular (20, 52).

#### 5.1.2. Diabetes Mellitus

La DM acelera la aterosclerosis. La enfermedad micro y macrovascular producen incremento de mortalidad entre los pacientes con diabetes mellitus, además se asocia fuertemente a dislipemia, que es un fuerte promotor de aterosclerosis. La hiperglucemia puede promover la glicación no enzimática de LDL. La LDL modificada, así como la LDL oxidada, como ha sido mencionado previamente, son uno de los eventos iniciales de la aterogénesis. La prevalencia de diabetes mellitus no está incrementada en la AR, pero diversos estudios han concluido que la resistencia a insulina, que es promotor de aterosclerosis, sí está aumentada (46, 52). La mayoría de estos estudios se han llevado a cabo en pacientes con AR de larga data, con comorbilidades y altos niveles de toma de

diferentes medicamentos (54, 55). Nuestro grupo (56) llevó a cabo un estudio prospectivo con 40 pacientes con AR precoz sin tratamiento, comparado con 40 controles sanos y después de un seguimiento de 6 meses concluyeron que al inicio de la enfermedad y después de este tiempo, estos pacientes no presentaban resistencia a la insulina, pudiendo estar relacionado este hecho con el buen control con tratamiento precoz con metotrexato. Dessein et al (57) tras estudiar a 74 pacientes con AR concluyeron que tanto la resistencia a la insulina como hipertensión arterial y niveles de TG estaban asociados a aterosclerosis subclínica medida por GIMc.

#### 5.1.3. Hipertensión Arterial (HTA)

Constituye un factor de riesgo independiente para eventos coronarios. La HTA, es común en pacientes con AR pero no está claro si es más frecuente que en la población general (25). Por otro lado, existen evidencias de que los pacientes con AR están infradiagnosticados y, por tanto, infratratados para la HTA. Klarenbeek et al. evaluaron el efecto de la actividad inflamatoria y el tratamiento antirreumático sobre la presión arterial en pacientes con AR de reciente inicio, concluyendo, que un control exhaustivo de la actividad de la enfermedad se asociaba a una reducción de la presión arterial (52, 58). En relación a esta conclusión, los pacientes con artritis precisan mayor uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINES) lo que puede contribuir a la elevación de la tensión arterial (59). Al controlar el proceso inflamatorio y por tanto reducir el uso de los mismos, la tensión podría también controlarse.

#### 5.1.4. Obesidad

Es sabido que en la población general el sobrepeso y la obesidad aumentan el riesgo de tener eventos cardiovasculares (60). Sin embargo, en la AR existe la llamada “paradoja de la obesidad” y diferentes estudios han demostrado que en realidad protege de eventos cardiovasculares, y que son los pacientes con bajo peso los que tienen mayor riesgo

cardiovascular (61, 62). Este hecho se ha asociado con la gravedad de la enfermedad y el nivel de inflamación, de tal forma que Kremers et al afirmaron que pacientes que no habían tenido bajo peso antes del inicio de la enfermedad y lo desarrollaban durante el seguimiento tenían un riesgo 2 veces mayor de mortalidad cardiovascular (HR 2.09, IC 95% 1.50-2.92) (62).

#### 5.1.5. Sedentarismo

Los pacientes con AR realizan menos actividad física que el resto de los individuos por el hecho de que el dolor, la fatiga, la inflamación y la destrucción ósea consecuente les impide llevar a cabo ejercicio físico (63). Un estudio reciente encontró que un 37% de pacientes con AR de reciente diagnóstico y un 43% de los pacientes con AR de larga data no alcanzaban los niveles recomendados de actividad física moderada-vigorosa de la OMS. Así encontraron que realizar actividad física reducía el riesgo cardiovascular mediante la disminución de la grasa corporal, aumento de HDL y disminución de frecuencia cardiaca (64).

#### 5.1.6. Homocisteína

La homocisteína es reconocida como un nuevo factor de riesgo para ECV. Existe evidencia de que es un factor de riesgo independiente potencialmente modificable para enfermedad aterosclerótica. La hiperhomocisteinemia puede mediar la disfunción endotelial, oxidación de LDL y proliferación de músculo liso vascular (65). Se ha encontrado elevada en pacientes con AR que han usado metotrexato (MTX) y sulfasalazina (SSZ) a largo plazo (46, 47). Landewé reportó que el uso de MTX incrementa significativamente la mortalidad en pacientes con AR y aterosclerosis. La hipótesis era que el MTX incrementaba los niveles de homocisteína en estos pacientes (45). También se ha podido demostrar que el ácido fólico

disminuye los niveles de homocisteína en población general al igual que en pacientes con AR (46).

#### 5.1.7. Fibrinógeno

Desde hace años, el fibrinógeno ha sido considerado en múltiples estudios como factor independiente de riesgo cardiovascular. Se ha relacionado tanto con enfermedad coronaria como con enfermedad vascular cerebral y arterial periférica, tanto en la progresión de las placas ateromatosas carotídeas como con progresión de aterosclerosis en aorta torácica (66-68).

El fibrinógeno interviene por dos vías en la enfermedad cardiovascular. Por un lado, contribuye a la aterotrombosis que sigue a la rotura de la placa de ateroma ya que participa en la agregación plaquetaria. De tal forma que crea puentes de unión entre varias plaquetas al unirse a la glicoproteína IIb/IIIa. Así, se ha observado que los individuos con concentraciones elevadas de fibrinógeno tienen mayor agregación plaquetaria (69). Por otro lado, el fibrinógeno se deposita en la pared arterial, sobre todo en sitios donde ya se ha formado la placa aterosclerótica, donde se convierte en fibrina estimulando así a la migración y proliferación de músculo liso, y con ello contribuyendo al crecimiento de la lesión (70).

Mc Entegart (71) encontró que los pacientes con AR tenían significativamente elevados diversos factores trombóticos, entre ellos fibrinógeno, factor de Von Willebrand, dímero D, antígeno activador del plasminógeno tisular y plaquetas.

#### 5.1.8. Proteína C reactiva

La PCR ha sido identificada como un nuevo factor de riesgo independiente para aterosclerosis. Se ha demostrado que predice ECV con o sin enfermedad CV conocida.

Existe evidencia de que hay una relación inversa entre los niveles de PCR y cHDL, demostrado en pacientes con AR activa no tratada (45).

La PCR es uno de los marcadores inflamatorios utilizados para evaluar la actividad de la enfermedad en los pacientes con AR. Un estudio demostró que en pacientes con AR sin manifestaciones clínicas para ECV, la evaluación del grosor íntimo-medial carotídeo (GIMc) como marcador de aterosclerosis generalizada, se correlacionaba directamente con los niveles de PCR, a mayores niveles de ésta, mayor grado del compromiso carotídeo (51).

Otros autores han informado que los niveles basales elevados de PCR son predictores de mortalidad CV en pacientes con poliartritis, de manera independiente a otros factores de riesgo después de 10 años de seguimiento, y esta predicción es mayor cuando se asocian a FR positivo (51, 72).

También se ha encontrado que en pacientes jóvenes y de edad media con AR, los niveles de PCR multiplicados por el tiempo de duración de la enfermedad, son predictores de disfunción endotelial cuando ésta es evaluada a través de la medición de vasodilatación y flujo braquial por ultrasonido (73).

#### 5.1.9. *Dislipemia*

La hiperlipemia (colesterol total y cLDL altos, con o sin hipertrigliceridemia) parece ser menos común en pacientes con AR que en la población general (74, 75) sobre todo cuando la AR esta activa (76), pero la dislipemia (alteración de los componentes lipídicos individuales) puede afectar a la mitad de los pacientes con AR (77).

Las alteraciones en el perfil lipídico de pacientes con AR han sido ampliamente reportadas, especialmente la disminución del cHDL durante episodios de inflamación aguda o crónica. Por otro lado, el amiloide sérico A (SAA) y las citoquinas proinflamatorias como el Factor

de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) y la interleuquina 6 (IL-6), estimulan la lipólisis e incrementan los ácidos grasos libres (78, 79).

*Semb et al* (75) encontraron que los pacientes con AR tenían niveles inferiores de colesterol total y de triglicéridos (TG) que pacientes sanos, sin embargo, tenían una tasa más elevada de infarto agudo de miocardio e infarto cerebral.

Muchos otros factores están involucrados en la función y regulación lipídica entre los que se incluye la actividad física, la adiposidad, la dieta, la ingesta de alcohol y el consumo de tabaco. Varios estudios sugieren que los tratamientos antirreumáticos entre los que se incluyen: corticoides, ciclosporina y tocilizumab, afectan a los niveles de lípidos, en particular el aumento del colesterol y triglicéridos (42, 80).

A continuación, se hace un repaso del metabolismo de los lípidos, para el mejor entendimiento posterior de su papel en el aumento del riesgo cardiovascular en AR:

## 6. METABOLISMO LIPÍDICO

Las lipoproteínas son complejos formados por lípidos y proteínas específicas, denominadas apolipoproteínas (apo), que son capaces de solubilizar los primeros y así transportarlos en el medio acuoso que es la sangre. Las apo se nombran con una letra y un número, y van desde la apo A-1 hasta la apo M. Los principales lípidos que transportan son el colesterol esterificado, colesterol no esterificado, TG y fosfolípidos. Las lipoproteínas se clasifican según su tamaño y densidad. Así, las lipoproteínas menos densas son las más grandes y con mayor contenido en lípidos (81). De mayor a menor tamaño y por tanto de menor a mayor densidad tenemos los siguientes (figura 1):

- Quilomicrones (QM): contienen diversas apo, incluyendo apoB48, apoA-1, apo C-II, apo C-III y apo E. ApoB48 es una proteína necesaria para la función y estructura de los quilomicrones y es su marcador específico. Proviene de la apoB100, indicando que de esta forma solo se expresa el 48% de la longitud de la proteína. Los quilomicrones aportan a los tejidos muscular y adiposo, para almacenamiento, los lípidos obtenidos de la dieta, fundamentalmente TG (los quilomicrones están formados en un 85-90% por TG). Para el catabolismo necesitan la lipasa lipoproteica (LPL), una enzima presente en los tejidos mencionados anteriormente que, junto al cofactor apo C-II, cataliza la hidrólisis de los TG de los quilomicrones liberando ácidos grasos. Como consecuencia, los quilomicrones se reducen de tamaño, denominándose quilomicrones residuales y son captados en pocos minutos por receptores hepáticos que reconocen apo E (82, 83).
- Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL): son partículas muy ricas en TG (50-60% de su contenido) que contienen la forma completa de apoB100. Su función y forma de actuar es la misma que la mencionada previamente por los quilomicrones (82, 83).
- Lipoproteínas de densidad intermedia (IDL): contienen menos TG (20- 25%) y se originan de la lipólisis de las VLDL (84).
- Lipoproteínas de baja densidad (LDL): se caracterizan por su contenido en apoB100 y como contenido lipídico, mayoritario, tienen ésteres de colesterol y aproximadamente un 10% de TG. Su función es transportar colesterol a las células, tanto hepáticas como de tejidos periféricos (85).
- Lipoproteínas de alta intensidad (HDL): Contienen, en su mayoría, ésteres de colesterol y como proteína principal la apo A-I. Realizan un transporte inverso de

colesterol, pero también tienen otras funciones como inhibición de la modificación oxidativa de LDL, función antiinflamatoria y antitrombótica (86).

- Lipoproteína (a) o Lp (a): contiene una apo específica, la apo (a) unida a la apoB100. Su función no está claramente definida, podría disminuir la fibrinólisis al competir con la activación del plasminógeno. Su concentración se ha relacionado de forma directa con aterotrombosis (87).

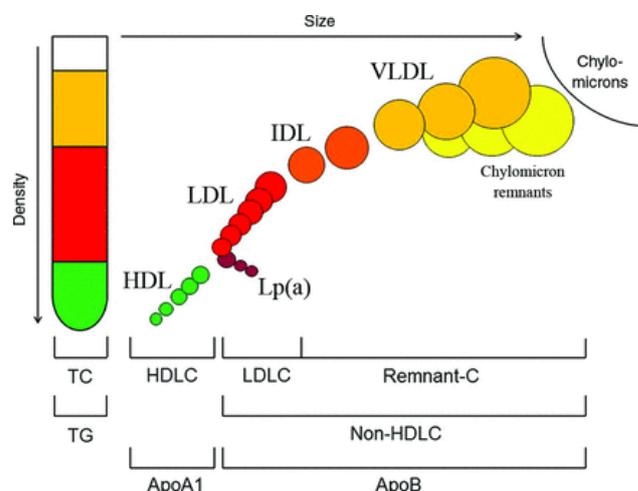


Figura 1 Lipoproteínas según densidad y tamaño y sus marcadores de laboratorio. Imagen tomada de Langlois et al (88)

### 6.1 Papel de los triglicéridos en el riesgo cardiovascular

En contraste con el colesterol total, LDL y HDL los cuales tienen establecido un riesgo cardiovascular, la importancia de los TG como causa de enfermedad coronaria prematura resulta menos clara (89, 90). Las alteraciones en el metabolismo de los TG se comienzan a expresar, en sujetos normolipémicos con factores de riesgo cardiovascular, con un retardo en su aclaramiento y se pone de manifiesto mediante una carga estandarizada de grasa.

El papel de los TG en la patogénesis de la enfermedad aterosclerótica involucra distintos mecanismos, directos e indirectos, tales como su efecto en el metabolismo de otras

lipoproteínas, sistemas enzimáticos, coagulación y trombosis y la disfunción endotelial, como se resume a continuación:

1. Alteración de la coagulación mediante el aumento de factores protrombóticos, especialmente el inhibidor 1 del activador del plasminógeno (PAI-1) (91).
2. Disfunción endotelial mediante el incremento en las moléculas de adhesión celular y disminución de hiperemia reactiva, posiblemente relacionados con el estrés oxidativo (92, 93).
3. Reducción de las concentraciones de HDL y aumento de LDL pequeñas y más densas (94, 95). Por el contrario, es bien conocido que cifras normales de TG se acompañan de un predominio de las partículas grandes y flotantes de LDL (94, 95). En otras palabras, cuando se eleva la concentración de TG se reduce el tamaño de las LDL y viceversa.
4. Incremento en la secreción de VLDL y por consiguiente de la apoB, dado que ésta es fundamental para el ensamblaje de la VLDL.
5. Mayor tiempo de residencia de partículas aterogénicas al estar reducido su aclaramiento (96).
6. Las lipoproteínas ricas en triglicéridos (LRTG) también están íntimamente ligadas al intercambio de TG con ésteres de colesterol en las partículas de HDL mediado por la proteína de transferencia (CETP). Estas partículas de HDL enriquecidas con TG son removidas rápidamente por la lipasa hepática, por lo que parece que una mayor concentración de LRTG acelera el catabolismo fraccional de la ApoA1 del HDL (97).

Por tanto, tanto las VLDL como los quilomicrones son procesados por la LPL a través de la cual se degrada la porción de TG de estas partículas (figura 2), aumentando así la proporción de lipoproteínas ricas en triglicéridos (LRTG), en especial las de menor

tamaño, que estarán asociadas a un aumento de la aterosclerosis y la consiguiente ECV prematura, ya que al ser moléculas de pequeño tamaño penetran en la pared vascular y son captadas por macrófagos y células del músculo liso vascular (98).

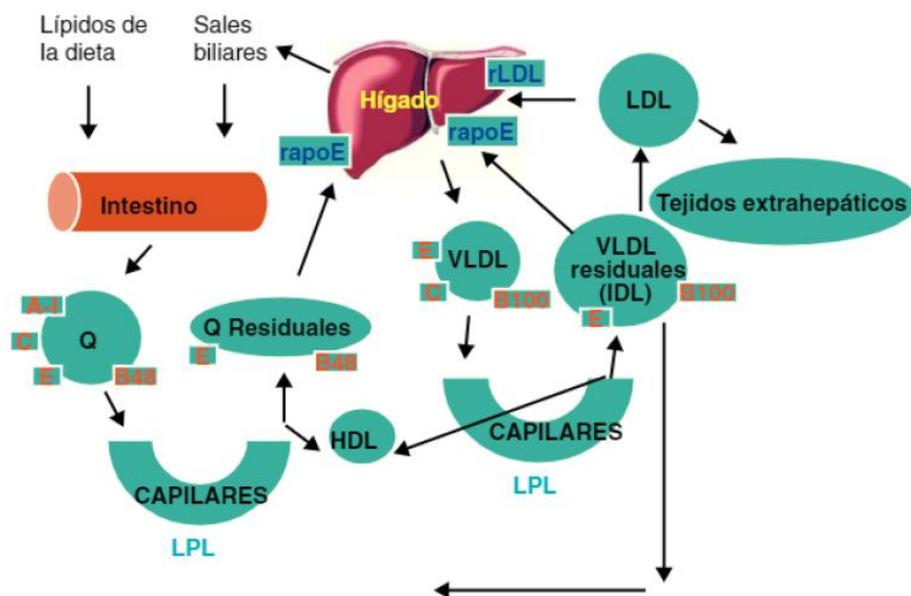


Figura 2 Metabolismo de lipoproteínas. Visión global. Imagen tomada del estudio de Errico TL et al (82)

## 6.2 Papel de las apolipoproteínas en el riesgo cardiovascular

El papel de las partículas de cLDL en el aumento del riesgo cardiovascular y la fisiopatología de los ECV es bien conocido (88). Los diferentes tratamientos dirigidos a controlar sus niveles han resultado efectivos para reducir los ECV. Sin embargo, estos resultados son muy variables entre diferentes sujetos pudiendo encontrar individuos en los que existe una progresión de la aterosclerosis, y como consecuencia ECV, a pesar de tener LDL en niveles óptimos e incluso por debajo de 70 mg / dl (99). Por tanto, la evidencia indica que no deberíamos de centrarnos solo en el control de cLDL ya que otras lipoproteínas y en concreto apolipoproteínas B, están implicadas en la aterogénesis. (87, 100, 101). En base a esto, las pautas establecidas por la Sociedad Europea de Cardiología / Sociedad Europea de Aterosclerosis de 2019 para el manejo de la dislipidemia (102) se

convirtieron en la primera directriz internacional que establece que la medición de los niveles de apoB es recomendable para ayudar en la evaluación del desarrollo de ECV y estimar el pronóstico clínico y el beneficio esperado de la terapia hipolipemiante. Estas declaraciones podrían hacer que las futuras guías de práctica clínica incluyan la medición de apoB para ayudar a elegir la terapia más adecuada para cada paciente (103).

Un metaanálisis que incluye 12 estudios con un total de 233.455 pacientes concluyó que la apoB era mejor marcador para predecir eventos cardiovasculares que colesterol no-HDL o cLDL con un RR 1,43 (IC 95%, 1,35–1,51 frente a 1,34; 1,24–1,44 y 1,25; 1,18–1,33, respectivamente;  $p < 0,001$ ) (104).

Shandu et al (105) realizaron una revisión sistemática que incluía 9 estudios con datos de apolipoproteínas y concluyeron que, una vez controlado por factores de riesgo tradicionales, la apoB mejoraba la predicción de ECV a largo plazo (RR = 1,31; IC del 95%, 1,22–1,40).

Como se ha explicado anteriormente, cada lipoproteína está compuesta por colesterol, triglicéridos y una molécula de apolipoproteína apoB. En el torrente sanguíneo los triglicéridos se eliminan rápidamente por la enzima lipoproteína lipasa y se utilizan para el consumo y almacenamiento de energía. A medida que la lipoproteína va perdiendo triglicéridos se convierte en un remanente de VLDL y posteriormente en LDL (figura 3). Por tanto, estaríamos hablando de lo mismo si hablamos de partículas VLDL, remanentes o LDL. Son diferentes formas de nombrar a la misma lipoproteína apoB circulante, pero en diferentes etapas de su ciclo de vida, dependiendo de la cantidad de lípidos que transporten (103).

Las lipoproteínas de pequeño tamaño pueden pasar a través del endotelio, desde donde pueden regresar a la circulación a través del sistema linfático o quedar atrapado en la pared arterial contribuyendo a la formación de placas de ateroma (106).

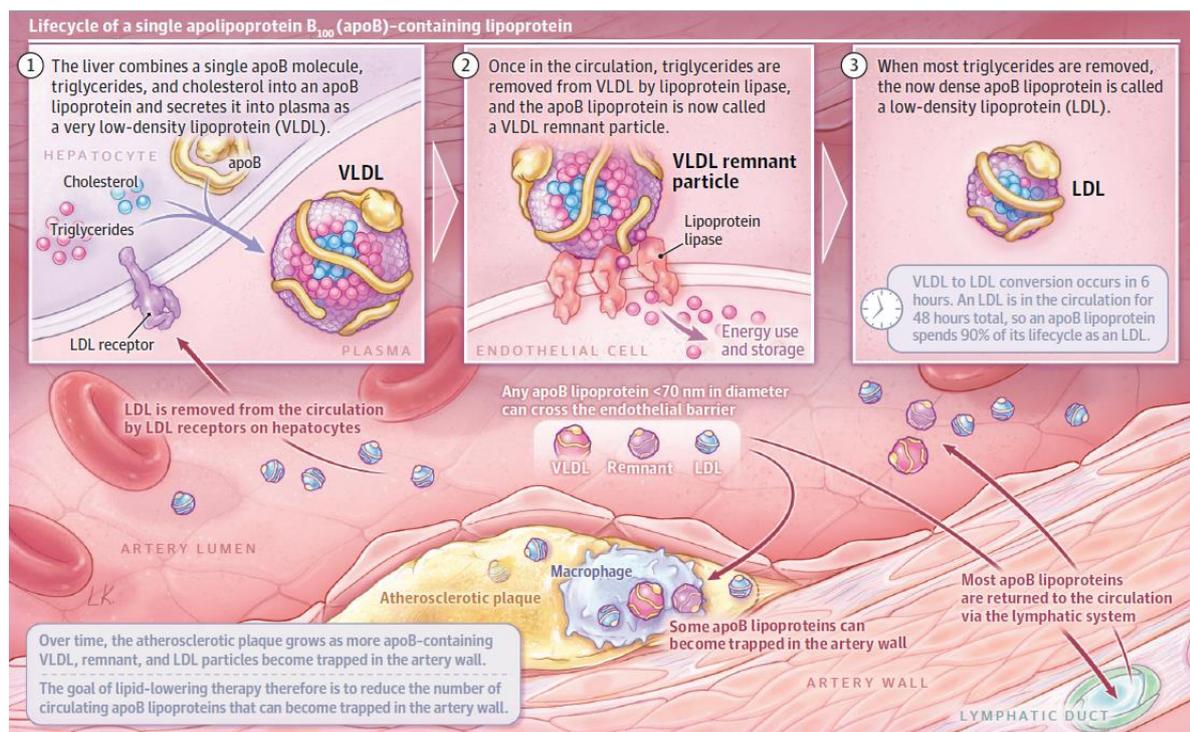


Figura 3 Papel de la apoB en el desarrollo de aterosclerosis Imagen tomada Ferenec et al (104)

Una de las principales apo presentes en quilomicrones y sus remanentes, en cuanto a que constituya un elemento necesario para la generación de estas partículas, como se ha explicado anteriormente, es la apoB48. Trabajos recientes han demostrado que hay una sola de estas apo por cada partícula remanente (107), por lo que esta relación equimolar, junto al hecho de que la apoB48 sea exclusivamente de origen intestinal, hace que funcione como un marcador específico de la lipemia que nos puede proporcionar el número de quilomicrones y sus remanentes en un determinado volumen de plasma.

Diferentes autores han querido estudiar la relación de apoB48 con el riesgo cardiovascular. Así, Masuda et al (108) estudiaron 189 pacientes con estenosis de arteria coronaria mediante angiografía y hallaron que estos pacientes tenían más niveles de apoB48 en ayunas que los que no tenían patología coronaria.

Alipour et al (109) evaluaron a pacientes con DM2 con enfermedad arterial coronaria y pacientes con hiperlipidemia familiar combinada y en todos ellos hallaron niveles más altos de apoB48 que en controles, que además se correlacionaba con las medidas de GIMc. Sin embargo, no encontraron relación entre GIMc y niveles de apoB total, sugiriendo que la apoB48 podría ser un marcador más fuerte de aterosclerosis.

Diferentes estudios previos ya sugerían que el GIMc estaba más asociado a lipoproteínas intestinales (apoB48) que hepáticas, ya que se han encontrado concentraciones más altas en las placas ateroscleróticas de las primeras que de lipoproteínas que contienen apoB100 (110-112). Aunque la medición de la apoB total ha demostrado predecir infarto agudo de miocardio (113), otros estudios han sugerido que la apoB100 no aporta información adicional a la medición de colesterol total y de colesterol no-HDL para predecir enfermedad cardiovascular (114, 115).

### **6.1. Apolipoproteínas y AR**

Son pocos los estudios que evalúan el comportamiento de las diferentes apolipoproteínas en AR. Burggraaf et al (116) fueron los primeros en llevar a cabo un estudio incluyendo 434 sujetos, de los cuales 312 eran AR sin FRCV, 65 controles con alto RCV y 57 controles sanos. Encontraron que los niveles de apoB48 (media  $\pm$  DE) en ayunas eran más altos en AR ( $10,00 \pm 6,65$  mg / L) en comparación con los controles sanos ( $5,22 \pm 2,46$  mg / L) y los controles con alto riesgo de ECV ( $8,28 \pm 5,09$  mg / L). No encontrando diferencias con los niveles de triglicéridos ni GIMc. Además, encontraron correlación positiva entre apoB48 y triglicéridos ( $r = 0,645$ ;  $p < 0,001$ ), colesterol total ( $r = 0,189$ ;  $p = 0,001$ ), cLDL ( $r = 0,117$ ;  $p = 0,04$ ) y apoB total ( $r = 0,248$ ;  $p < 0,001$ ) y correlación negativa entre apoB48 y cHDL ( $r = 0,191$ ;  $p = 0,001$ ). No se encontró correlación significativa entre apoB48 y GIMc en AR

( $r = 0,104$ ;  $p = 0,07$ ); sin embargo, si encontraron correlación débil y significativa entre las AR que no estaban siendo tratados con hipolipemiantes ni antihipertensivos ( $r = 0,157$ ;  $p = 0,014$ ). Los niveles de apoB48 fueron divididos en terciles, encontrando que los pacientes en el tercil más alto fueron más frecuentemente ACPA positivos (75% vs 59%;  $p = 0,005$ ) y FR positivo (75% vs 58%;  $p = 0,04$ ) en comparación con el tercil más bajo, asociados con un curso de la enfermedad más progresivo de la AR y, por lo tanto, con más inflamación. Sin embargo, no encontraron diferencias con RFA, erosiones, duración de la AR ni uso de FAMES.

Por tanto, en este estudio los niveles de apoB48 se encontraban elevados, pero no así los niveles de TG, es decir que existen una cantidad no despreciable de partículas VLDL circulantes, relativamente pequeñas y reducidas en colesterol. Estos autores afirman que la lipólisis de los quilomicrones puede ser normal, mientras el catabolismo hepático de los restos de quilomicrones podría verse afectado. Alternativamente, la producción intestinal de quilomicrones podría aumentar de manera similar a la situación en diabetes mellitus tipo 2 (117). Una de las cuestiones que se planteaban los autores era si esto sería un efecto directo de la inflamación sistémica asociada con la AR, o si puede ser debido a los efectos secundarios de los medicamentos usados comúnmente en la AR, como los anti-TNF o MTX.

Un estudio posterior (118) realizado para evaluar el efecto del tratamiento con adalimumab (ADA) en los niveles de lípidos en sangre, lipoproteínas y aterosclerosis de la arteria carótida en 14 pacientes con AR, encontró que tras 3 meses de tratamiento con ADA los pacientes tenían un aumento significativo en los niveles de apoB [1,04 g/l (0,27) vs 1,13 g/l (0,28);  $p = 0,012$ ] y apoA1 [1,42 g/l (0,24) vs 1,58 g/l (0,21);  $p = 0,005$ ] sin alterarse la relación apoB/apoA1 [0,76 (0,25) vs 0,74 (0,26);  $p = 0,46$ ]. Estos cambios en la relación apoB/apoA1 se correlacionaron con los cambios en la VSG ( $r = 0,54$ ;  $p = 0,046$ ); es decir, los pacientes con una reducción importante en la VSG después del inicio de ADA tenían

más probabilidades de tener una relación reducida apoB/apoA1. Concluyendo que la reducción de la inflamación podría contribuir a mejorar los índices aterogénicos y por tanto reducir la aterosclerosis y así, los ECV. No encontraron cambios en GIMc después de los tres meses de tratamiento [0,78 mm vs 0,80 mm a los 3 meses ( $p=0,48$ )].

Apoyando a este estudio, Öhman et al (119) realizaron seguimiento durante 18 años a 74 AR, de los cuales 34 desarrollaron un ECV. La relación apoB/apoA1 predijo significativamente la aparición de este evento. Los niveles de ApoB se relacionaron inversamente con los niveles de PCR ( $p<0,05$ ).

En contraste con este último, un subanálisis (120) del proyecto nacional CARMA (CARDiovascular in rheuMATology Project) donde evaluaron la asociación entre la elevación de la relación apoB/apoA1 con la presencia de ECV, concluyeron que la proporción apoB / apoA1 de pacientes que habían experimentado ECV había sido mayor que en aquellos sin ECV (0,65 vs. 0,60) pero sin alcanzar significación estadística ( $p = 0.197$ ). Tampoco se relacionó en el análisis multivariante [OR: 1,48 (IC 95%: 0,15-14,4);  $p = 0,735$ ]. Este resultado podría estar en relación con la mayor toma de hipolipemiantes por parte del grupo con ECV (41.4% vs. 20%,  $p = 0,005$ ).

## 7. LIPEMIA POSTPRANDIAL

Zilversmit fue uno de los primeros autores que hipotetizó que la aterosclerosis era un fenómeno postprandial. En 1979 publicó una revisión (97) en la que evidencia que tanto en animales experimentales como en humanos los restos de quilomicrones, así como las lipoproteínas de baja densidad, son absorbidas por las células endoteliales de las paredes arteriales. Observó que la acumulación de lípidos no era solo el resultado de una

concentración elevada de LDL en plasma, sino consecuencia de un proceso anormal de absorción y transporte de lípidos. Individuos que no tenían hiperlipoproteinemia familiar, podían tener aterogénesis durante el período postprandial.

El estudio llevado a cabo por Patsch en 1992 fue el primero en sugerir que las concentraciones de TG en plasma en el periodo postprandial eran un marcador independiente de ECV (121). Incluyó 61 sujetos con enfermedad coronaria diagnosticada por angiografía y 40 sujetos sanos a los que midió, en ayunas, niveles de cHDL, colesterol total, apolipoproteínas y niveles de TG a las 2, 4, 6 y 8 horas tras una comida preestablecida. El aumento máximo de TG y el área bajo la curva de TG durante 8 horas después de la comida fue mayor en pacientes con enfermedad coronaria y predecían en un 68% la presencia o ausencia de enfermedad coronaria, de forma más precisa que en ayunas.

La mayoría de los individuos consumen un mínimo de tres comidas al día. Los TG tardan de ocho a doce horas en volver a niveles de ayuno, por lo tanto la mayor parte del día la pasamos en estado postprandial (122). Junto al estudio de Patsch otros estudios también mostraron que después de una comida grasa, los niveles de TG son mayores en los pacientes con enfermedad coronaria. Esta anomalía puede explicar por qué algunos individuos desarrollan aterosclerosis a pesar de un perfil lipídico preprandial normal. Este síndrome de intolerancia a los TG se debe a la imposibilidad de procesar lipoproteínas cargadas de TG, lo que aumenta el riesgo ateroesclerótico (123-125).

El incremento postprandial exagerado en el plasma de las concentraciones de TG como consecuencia del aumento del tiempo de residencia de las lipoproteínas transportadoras, se denomina lipemia postprandial (LP).

### 7.1 Fisiopatología de la dislipemia postprandial

Se cree que el metabolismo lipoproteico ocurre en dos fases. En una primera fase los quilomicrones de origen intestinal, que transportan lípidos de origen exógeno, interaccionan con la LPL de origen extrahepático. Como resultado de la hidrólisis se originan los llamados remanentes de quilomicrones, los cuales son posteriormente eliminados del torrente circulatorio por receptores del hepatocito que reconoce ApoE.

En los dislipémicos y estados de dislipemia postprandial el número de remanentes está marcadamente aumentado y su depuración hepática disminuida (124).

Al igual que las LDL, los remanentes de los quilomicrones, ricos en colesterol y de menor tamaño, pueden entrar en la íntima arterial, residir en el espacio subendotelial, donde puede contribuir a la formación de células espumosas y causar aterosclerosis (126).

Así mismo se sabe que hay una relación inversa entre los valores de TG y los niveles de cHDL con la aparición de un perfil lipídico aterogénico. Las VLDL son precursoras de LDL, dando origen a LDL cargadas de triglicéridos y pobres en colesterol, las cuales por acción de la lipasa hepática originan las LDL pequeñas y densas, susceptibles de ser oxidadas, de atravesar la barrera endotelial y ser captadas por los macrófagos en un proceso que desemboca en la aparición de células espumosas, como se ha comentado anteriormente (127, 128). Además, las VLDL ricas en TG disminuyen la producción de moléculas vasoactivas como el óxido nítrico o las prostaciclina y aumentan la producción de moléculas vasoconstrictoras como el tromboxano.

Ponte et al realizaron un estudio con 101 pacientes a los que sometían a una comida estándar (2 huevos, 20 g de mantequilla, 2 tiras de bacon, una arepa asada y un café con leche entera) y se les realizaba una prueba de función endotelial medida por flujo con ultrasonido 2D de

la arteria braquial preprandial y postprandial (4 h después de la comida grasa). Los resultados demostraron que los pacientes presentaban de forma aguda alteración de la función endotelial en relación con la intolerancia de las grasas y que todos los pacientes con RCV <10% y con niveles de cLDL <160 mg/dl, pero con un incremento en cifras de TG del 75% postprandial tenían un comportamiento endotelial anormal ( $p = 0,001$ ). Por tanto la elevación de TG en el periodo postprandial induciría una disfunción endotelial independientemente de otros factores de riesgo lipídicos, hallazgos que sustentarían la teoría de que la aterosclerosis se podría acelerar en periodos postprandiales, sobre todo en aquellos pacientes con resistencia a la insulina (129).

Un estudio de lipemia postprandial realizado por Rioja Villodres et al (130) en pacientes diabéticos tipo 2 observó que el aumento postprandial fue porcentualmente mayor para los valores de apoB48 que para los de TG; por tanto habría un mayor cociente apoB48/TG y una mayor cantidad de remanentes de pequeño tamaño cuyo colesterol acumulado durante el período postprandial contribuye a desarrollar la placa de ateroma implicándose en la génesis de la aterosclerosis de los pacientes con diabetes mellitus.

Hasta el momento no existen datos publicados sobre lipemia postprandial en AR.

## **8. GROSOR ÍNTIMO-MEDIAL CAROTÍDEO (GIMc)**

Hoy en día existen diferentes técnicas para evaluar la aterosclerosis subclínica, reflejo de enfermedad aterosclerótica avanzada, usadas con la intención de re-estratificar el riesgo vascular de los individuos y con ello orientar nuestras decisiones terapéuticas. Se trata de pacientes sin ECV establecida, ni signos o síntomas sospechosos de ella, en los que ya existe daño estructural en los vasos y que podemos demostrar mediante estas técnicas. Son técnicas

no invasivas y permiten, ya que se trata de una enfermedad sistémica, el estudio de un territorio que nos dará información de los demás (131).

Algunas de las técnicas más usadas hoy en día son el índice tobillo/brazo, medida de grosor íntimo-medial y placas de ateroma en carótidas y femorales mediante ecografía modo B y la evaluación de la presencia de calcio coronario mediante tomografía axial computarizada (TAC) torácica (32).

El índice tobillo/brazo tiene una escasa sensibilidad en pacientes sin FRCV y ésta aumenta si presentan los dos factores principales como DM y tabaco (132). La TAC torácica tiene como limitación principal el elevado coste y el riesgo asociado con la radiación (133).

La ecografía en modo B para medir el GIMc es la técnica más extendida en los últimos años donde pueden visualizarse las primeras anomalías morfológicas de la pared arterial. Aunque las necesidades de equipamiento son mayores, consume más tiempo que otras técnicas y es operador dependiente, su bajo coste y la ausencia de radiación ha hecho que sea una técnica útil para monitorizar de forma repetida el estado de las carótidas (32).

Se trata de un método simple, sencillo y no invasivo, para valorar la estructura de la pared arterial con una mejor resolución que cualquier otra técnica de imagen, como la resonancia magnética o técnicas radiográficas, y que ha hecho que en los últimos años se esté aplicando con éxito en muchos estudios, y por medio de la medición del grosor íntimo-medial de la pared arterial se estudien las alteraciones de las paredes arteriales y su relación con factores de riesgo y enfermedades cardiovasculares (134).

El último consenso de GIM de Mannheim trata de abordar la estandarización de las mediciones del GIMc (135). Existen diferentes enfoques para estudiar el GIM, creando confusión que el consenso trata de resolver. Por una parte, intentando aclarar las diferencias

existentes entre la presencia de una placa de ateroma y el engrosamiento de la íntima-media que refleja aterosclerosis, pero también remodelación compensatoria no aterosclerótica con hipertrofia medial como resultado, en su mayoría, de hiperplasia del músculo liso e hipertrofia fibrocelular. De gran importancia debido a que el engrosamiento de la pared arterial es diferente a la presencia de placa de ateroma en cuanto a historia natural, localización y factores de riesgo y predictivos de eventos cardiovasculares. El GIMc sin placa sigue siendo un marcador significativo de mayor riesgo de eventos vasculares y predice significativamente la aparición de placa (136, 137).

Mediante la ecografía modo B podemos ver la estructura anatómica de la pared arterial en capas, con un borde luminal, seguido de una capa media y la adventicia. Mediante la ecografía podemos ver como ese grosor íntimo-medial aumenta con la edad y también en pacientes con factores de RCV clásicos. También identifica etapas posteriores a ese engrosamiento como la presencia de placas, estenosis u oclusiones, que a su vez pueden estar presentes con un GIMc normal. Según consenso (135), se considera que una placa de ateroma es una estructura focal que invade la luz arterial de al menos 0,5 mm o 50% del valor de la íntima-media circundante, o un espesor  $>1,5$  mm medido desde la interfaz íntima-lumen a la interfaz media-adventicia (figura 4). Por lo general se incluye la visualización de arterias carótidas comunes, internas y externas. Preferiblemente se toma medida de arteria carótida común al menos 5 mm por debajo de su extremo o en la bifurcación carotídea o bulbo en una región libre de placa.

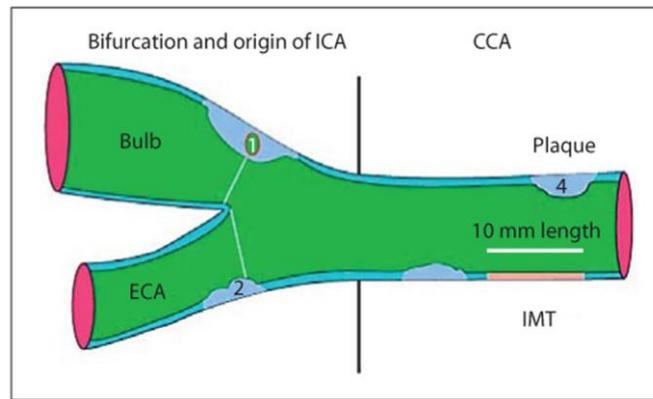


Figura 4 Árbol carotídeo: (1) espesor  $> 1,5$  mm; (2) invasión de la luz  $> 0,5$  mm; (3, 4)  $> 50\%$  del valor GIM circundante. Imagen tomada de Touboul et al (136)

Hoy en día, la forma más rápida, fiable y sencilla es por medio de sistemas automatizados que pueden proporcionar el valor máximo medio de 150 mediciones realizadas en un segmento de 10 mm de pared arterial instantáneamente (figura 5). Se aconseja registrar la ubicación de la placa, grosor, área y número de estas tanto en secciones longitudinales como transversales, sin embargo, recoger la densidad y ecogenicidad no está bien establecido (135).

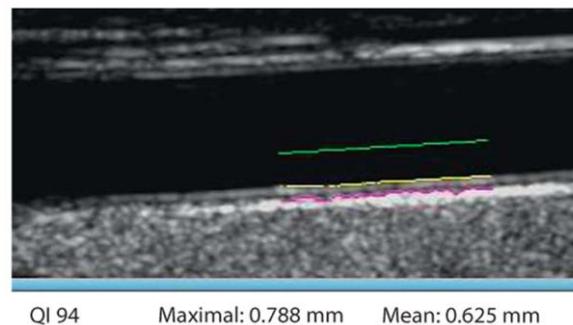


Figura 5 Medición de GIM en diástole. QI = Índice de calidad indica que se podría realizar el 94% de 150 medidas. Máximal es el valor más alto obtenido de todas las mediciones. Mean es el promedio de todas las mediciones. Imagen tomada de Touboul et al (136)

Martínez-Hervás et al (138) llevaron a cabo un estudio en sujetos sin FRCV con el objetivo de definir los valores de normalidad de GIMc en la arteria carótida común, en población española, ajustado por edad y sexo (figura 6). El GIMc se correlacionó de manera

significativa con la edad, el sexo y los FRCV clásicos como obesidad, presión arterial, glucosa y lípidos. Al igual que en otros estudios, se consideró patológico un valor de GIMc por encima del percentil 75 (139, 140). El establecimiento de puntos de corte del GIMc permite en nuestra práctica clínica establecer la normalidad o anormalidad. Si bien, este estudio no está exento de limitaciones, en concreto el tamaño muestral reducido (n=212), además solo 20 individuos incluidos en el grupo de edad de más de 60 años, la medición de GIMc solo se realizó en carótida común y por tratarse de un estudio transversal.

**Tabla 2** Media y percentiles 10, 25, 50, 75 y 90 del grosor intima-media carotídeo medio de la arteria carótida común (mm) según el grupo de edad y el género

	Grupo completo (n = 212)		< 30 años (n = 60)		30-39 años (n = 61)		40-49 años (n = 34)		50-59 años (n = 37)		> 60 años (n = 20)	
	Hombres (n = 85)	Mujeres (n = 127)	Hombres (n = 15)	Mujeres (n = 45)	Hombres (n = 30)	Mujeres (n = 31)	Hombres (n = 19)	Mujeres (n = 15)	Hombres (n = 11)	Mujeres (n = 26)	Hombres (n = 10)	Mujeres (n = 10)
GIMc (mm)	0,54 ± 0,15	0,47 ± 0,11	0,46 ± 0,09	0,40 ± 0,06	0,47 ± 0,08	0,44 ± 0,09	0,55 ± 0,09	0,51 ± 0,09	0,63 ± 0,15	0,57 ± 0,11	0,73 ± 0,22	0,60 ± 0,07
P10	0,38	0,35	0,36	0,31	0,37	0,35	0,40	0,36	0,46	0,44	0,56	0,5
P25	0,44	0,39	0,39	0,36	0,40	0,39	0,47	0,45	0,50	0,49	0,61	0,53
P50	0,50	0,45	0,46	0,39	0,49	0,43	0,57	0,54	0,63	0,53	0,66	0,61
P75	0,61	0,53	0,49	0,42	0,52	0,47	0,62	0,58	0,73	0,64	0,74	0,67
P90	0,70	0,63	0,58	0,49	0,61	0,51	0,66	0,63	0,88	0,69	0,97	0,75

GIMc es mostrado como media ± desviación estándar.  
GIMc: grosor intima-media carotídeo; P10: percentil 10; P25: percentil 25; P50: percentil 50; P75: percentil 75; P90: percentil 90

Figura 6 Percentiles de GIMc por sexo y edad. Extraído de Martínez-Hervás et al (139)

En otros estudios se considera un GIMc patológico un valor > 0,9 mm. La Sociedad Europea de Cardiología considera este valor como indicador de daño orgánico y RCV elevado (141).

### 8.1 GIMc y AR

En AR la determinación del GIMc mediante ultrasonografía de la arteria carótida común también ha demostrado ser una técnica para detectar aterosclerosis subclínica y ser reflejo de una aterogénesis acelerada. Cada año, aproximadamente el GIMc aumenta 0,2 mm (142, 143).

Varios son los estudios (tabla 1) que apoyan estos hechos. Cifti et al (144), evaluaron la relación entre disfunción microvascular coronaria medida mediante reserva de flujo

coronario por ecocardiografía transtorácica y el GIMc en pacientes con AR de larga evolución, con actividad de enfermedad bien controlada y sin factores de riesgo cardiovascular tradicionales comparándola con controles sanos. Encontraron que en las AR había una reducción de la reserva de flujo coronario en comparación con controles ( $2,4 \pm 0,5$  vs  $2,7 \pm 0,4$ ,  $p = 0,002$ ) y un aumento del GIMc ( $0,6 \pm 0,1$  vs  $0,5 \pm 0,1$ ,  $p = 0,001$ ).

Otro estudio demostró la presencia de un GIMc anormalmente alto en una serie de sujetos con AR de larga evolución que no tenían factores tradicionales de riesgo clásicos de aterogénesis ni historia de episodios CV comparados con una población control (145). Además, se observó que en estos sujetos sin factores tradicionales de riesgo CV había una mayor incidencia de placas de ateroma en la carótida que se correlacionaba con una mayor duración de la enfermedad y con la presencia de manifestaciones extraarticulares (50). También se comprobó que valores persistentemente elevados de PCR se asociaban a un mayor GIMc en sujetos con AR de larga evolución (51). Otros estudios apoyan también este hecho (146, 147) y concluyen que los pacientes con AR presentan 2-3 veces más placas de ateroma en arteria carótida en comparación con población general. Evans et al (148) evaluaron a 636 pacientes con AR y concluyeron que tanto la presencia de placas de ateroma como el GIMc predecían de forma independiente futuros síndromes coronarios agudos. Estos pacientes tenían 2,3 y 4 veces más riesgo de tener un síndrome coronario agudo según presencia de placa unilateral o bilateral, respectivamente, en comparación con pacientes sin placas.

También se ha establecido en otros estudios la relación pronóstica entre la presencia de aterosclerosis subclínica en carótida, los episodios CV y la mortalidad a largo plazo en sujetos con AR. Así, en un estudio de seguimiento de 5 años se confirmó que la determinación del GIMc tiene un alto valor predictivo, ya que un GIMc superior a 0,90 mm se asocia a un alto riesgo de episodios CV en el seguimiento de estos sujetos (149). Así

mismo, la Sociedad Europea de Cardiología recomienda que un valor 0,9 mm se considere indicador de daño orgánico y RCV elevado (141).

En contraste con este estudio, Anne G. Semb et al realizaron GIMc a 152 pacientes con AR y observaron un mayor número de placas de ateroma en pacientes que en controles y mayor bilateralidad, pero sin encontrar diferencias en la localización de las placas en ambos grupos, que fueron más frecuentes en bulbo carotídeo en comparación con carótida común. Este grupo tampoco encontró diferencias entre el GIMc con PCR, VSG ni con actividad o duración de la enfermedad (150).

Deborah F. van Breukelen-van der Stoep et al (151) tampoco encontraron diferencias de GIMc ni de presencia de placas entre pacientes ni controles. Entre los pacientes con AR, el GIMc se asoció a hipertensión arterial pero no a actividad de la enfermedad ni a reactantes de fase aguda. Los autores justificaron este resultado por el buen control de la enfermedad de la muestra seleccionada medida por DAS28.

Tabla 1. Principales estudios de GIMc y AR

Autores	Población de estudio	Características de la población	Variable a estudio	Resultados más importantes
<i>Cifri et al (144)</i>	30 AR y 58 controles sanos	No FRCV, enfermedad de larga data. Actividad controlada	GIMc	Aumento de GIMc en AR vs controles [media (DE) de GIMc 0,6 mm <sup>+</sup> /- 0,1 vs 0,5 <sup>+</sup> /- 0,1; p= 0,001]
<i>González-Juanatey et al (50)</i>	47 AR y 47 controles	No FRCV, enfermedad larga data y actividad controlada.	GIMc y presencia de placa de ateroma	Aumento de GIMc en AR [media (DE) de GIMc 0,77 mm <sup>+</sup> /- 0,16 vs 0,69 <sup>+</sup> /- 0,12; p= 0,010] relacionado con duración de enfermedad y con manifestaciones extraarticulares
<i>Evans et al (148)</i>	636 AR	FRCV (HTA y DM)	GIMc como predictor de síndrome coronario agudo	Aumento de síndrome coronario agudo en pacientes con GIMc aumentado [OR 1.61 (1.24- 2.08); p< 0,001]
<i>González-Juanatey et al (149)</i>	47 AR	No FRCV, enfermedad larga data y actividad controlada.	GIMc para predecir evento cardiovascular en 5 años	GIMc basal mayor en las AR que desarrollaron eventos CV [media (DE) 1,01 mm <sup>+</sup> /- 0,16 vs 0,74 <sup>+</sup> /- 0,12; p<0,001]
<i>Semb et al (150)</i>	152 AR y 89 controles sanos	Buen control de la enfermedad	Placas de ateroma	Mayor número de placas en AR [mediana (RIC) 2 (0-4) vs 1 (0-3); p<0,001]
<i>Van Breukelen-van der Stoep et al (151)</i>	243 AR y 117 controles	Remisión o baja actividad de la enfermedad	GIMc y relación con características de la enfermedad	Similar GIMc en AR y controles [media (DE) 0,55 mm <sup>+</sup> /- 0,12 vs 0,57 <sup>+</sup> /- 0,13; p=0,220] Relación en AR con edad (B =0,003; p= 0,003) e HTA (B = 0,006, p<0,001)

Autores	Población de estudio	Características de la población	Variable a estudio	Resultados más importantes
<i>Del Rincón et al (152)</i>	204 AR y 102 controles	Nunca fumadores, mayores de 40 años	GIMc y relación con PCR y VSG	Relación lineal positiva ( $r = 0,16$ , $p = 0,004$ para VSG, y $r = 0,13$ , $p = 0,02$ para PCR)
<i>Vazquez del Mercado et al (153)</i>	82 AR y 62 controles	No FRCV	GIMc y relación con ACPA	GIMc mayor en AR ACPA+ que ACPA- y controles ( $p < 0,001$ ) GIMc se correlacionó con niveles de ACPA ( $r = 0,513$ , $p = 0,001$ )
<i>Ristic et al (154)</i>	42 AR y 32 controles	No FRCV	Relación de GIMc con tratamientos	GIMc aumentado en AR [media (DE) 0,764 mm $\pm$ 0,148 vs 0,703 $\pm$ 0,100; $p < 0,05$ ]. Correlación negativa con terapia combinada de MTX + HCQ ( $p < 0,05$ )
<i>Kissiel et al (155)</i>	317 AR y 111 controles	Si FRCV (HTA y fumadores). Actividad moderada de la enfermedad	Relación de GIMc con tratamientos	GIMc similar AR y controles ( $p = 0,07$ ), pero si más placas ( $p = 0,015$ ). Menos placas en pacientes con MTX y con terapia biológica ( $p < 0,05$ )
<i>Kim et al (156)</i>	44 AR y 22 controles sanos	No FRCV	Relación de GIMc con tratamientos	Menor GIMc en AR con MTX [media (DE) (0,644 $\pm$ 0,136 mm vs 0,767 $\pm$ 0,233 mm, $p < 0,05$ )]
<i>Giles et al (143)</i>	158 AR	No FRCV	Relación de tratamientos con progresión de GIMc	AR con anti-TNF tienen tasa de progresión ajustada 37% más baja de GIMc (14 $\mu$ m / año versus 22 $\mu$ m / año; $P = 0,026$ ).

Abreviaturas: FRCV: factores de riesgo cardiovascular; GIMc: grosor íntimo-medial carotídeo; HTA: hipertensión arterial; DM: diabetes mellitus; AR: artritis reumatoide; CV: cardiovascular; RIC: rango intercuartilico; DE: desviación estándar; MTX: metotrexato; HCQ: hidroxiquinona

Otro estudio (152) evaluó la relación de PCR y VSG en pacientes con AR y en controles encontrando una tendencia lineal significativa para el aumento de GIMc asociada al aumento de PCR y VSG que eran similares tanto en pacientes como en controles ( $r = 0,16$ ,  $p = 0,004$  para VSG, y  $r = 0,13$ ,  $p = 0,02$  para PCR). Concluyendo que este hallazgo era consistente con el papel de la inflamación sistémica en la aterosclerosis, pudiendo tener implicación tanto en AR como en otras patologías inflamatorias crónicas.

Por otro lado, Vázquez del Mercado et al (153) estudiaron la relación existente entre positividad de ACPA y GIMc. Incluyeron 45 pacientes con ACPA positivo, 37 pacientes con ACPA negativo y 62 controles sanos. Los primeros mostraron un aumento de GIMc en comparación con los otros dos grupos, además de un aumento de TNF e IL-6 ( $p < 0,001$ ) y niveles más bajos de HDL-c ( $p = 0,02$ ). El GIMc se correlacionó con niveles de ACPA ( $r = 0,513$ ,  $p = 0,001$ ), niveles de PCR ( $r = 0,799$ ,  $p < 0,001$ ), TNF  $\alpha$  ( $r = 0,642$ ,  $P = 0,001$ ) e IL-6 ( $r = 0,751$ ,  $p < 0,001$ ). Este hallazgo sugiere que estos anticuerpos puedan tener un papel predictor en el riesgo cardiovascular de los pacientes al tener un papel en la patogénesis de la aterosclerosis.

Pocos son los estudios de GIMc y tratamiento de AR. Entre ellos, Ristic et al (154) evaluaron la relación del GIMc en AR con las diferentes características de la enfermedad y también en relación al tratamiento administrado y hallaron que los valores de GIMc en AR, y no en controles, tenían correlación negativa con la duración del tratamiento combinado con MTX y cloroquina, lo que podría significar el posible efecto protector de estos tratamientos sobre el desarrollo de aterosclerosis subclínica. En esta misma línea, se publicó posteriormente un trabajo (155) que incluyó 317 AR y 111 controles en el que se encontró mayor número de placas y mayor GIM femoral pero no carotídeo en las AR que en controles y en el que encontraron que aquellos pacientes que tenían tratamiento con metotrexato  $> 20$

mg semanales, ciclosporina o terapia biológica (entre las que incluyeron etanercept, infliximab, adalimumab y rituximab) tenían menos placas tanto a nivel carotídeo como femoral que los que estaban en tratamiento con otros FAMEs. Este estudio fue apoyado por Kim et al (156) que vieron un GIMc significativamente menor en AR con MTX en comparación con AR sin MTX ( $0.644 \pm 0.136$  mm vs  $0.767 \pm 0.233$  mm,  $p < 0.05$ ). Los efectos se correlacionaron con la dosis de MTX ( $\beta = -0.029$ ,  $P < 0.01$ ), es decir, por cada aumento de 1 mg en la dosis de MTX, hubo una disminución de 0.029 mm en GIMc ( $p < 0.01$ ). Sin embargo, no encontraron diferencias con el resto de FAMEs (LF, SSZ, hidroxiclороquina [HCQ]), corticoides o antiinflamatorios no esteroideos (AINES).

Giles et al (143) realizaron un estudio longitudinal en el que siguieron a 158 AR durante una media de  $3,2 \pm 0,3$  años y evaluaron el GIMc basal y tras el final del estudio y hallaron que el aumento de GIMc fue 2 veces mayor en pacientes que tenían  $\leq 6$  años de evolución de la enfermedad, que aquellos con más evolución. Y que los pacientes que habían recibido Anti-TNF al inicio tuvieron una tasa de cambio de GIMc 37% menor en comparación con los pacientes que no recibieron inhibidores de TNF ( $14 \mu\text{m} / \text{año}$  versus  $22 \mu\text{m} / \text{año}$ ;  $p = 0.026$ ). Sin observar estos cambios en otros pacientes que habían sido tratados con otros fármacos, como MTX o HCQ a pesar de niveles similares de actividad de la enfermedad e inflamación sistémica.

En cuanto al uso de glucocorticoides, se podría esperar que aumentaran el riesgo de aterosclerosis subclínica en AR (157), en el estudio comentado anteriormente la exposición a una dosis acumulativa más alta de glucocorticoides se asoció significativamente con un cambio anual ajustado más alto en la GIMc en comparación con la exposición a una dosis acumulativa más baja. Sin embargo, otros estudios no encontraron relación entre el uso de estos y GIMc (50, 158, 159).

## JUSTIFICACIÓN

---



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

### III. JUSTIFICACIÓN

En la población general, la lipemia postprandial ha ganado interés debido a informes recientes que muestran que los niveles de TG postprandiales predicen de forma independiente el riesgo de arteriosclerosis (89, 126). En los pacientes con un alto riesgo de ECV, tales como pacientes con enfermedad arterial coronaria establecida, existe a menudo hiperlipidemia postprandial. Por otra parte, la hiperlipidemia postprandial también se ha asociado con varios trastornos, como la diabetes tipo 2 (160), el síndrome metabólico (161, 162), la obesidad (163) y la hiperlipidemia familiar combinada que están estrechamente asociadas a la aterosclerosis (164).

En general, estos procesos metabólicos conducen a concentraciones elevadas de quilomicrones y VLDL, y sus respectivos remanentes, conocidos colectivamente como lipoproteínas ricas en triglicéridos (LRTG). Todas estas lipoproteínas aterogénicas contienen moléculas de apoB, incluyendo apoB48, como una proteína estructural y son capaces de iniciar la aterosclerosis (165).

En ayunas los niveles de apoB48 representan el metabolismo de las lipoproteínas postprandiales y unos niveles elevados reflejan hiperlipidemia postprandial. Por otra parte, en ayunas, la apoB48 se ha asociado positivamente con varios factores de riesgo cardiovasculares, incluyendo los TG plasmáticos, remanentes de colesterol, el índice de masa corporal (IMC) y el GIMc. Este último es considerado un marcador sustituto de aterosclerosis subclínica, y se ha informado de su correlación negativa con HDLc (109).

Hasta la fecha, hay escasos datos sobre la apoB48 o lipemia postprandial en pacientes con AR, pero el estado inflamatorio crónico en la AR puede estar asociada a problemas de metabolismo de quilomicrones (remanentes), que a su vez pueden contribuir al aumento del

riesgo de ECV en estos pacientes, de ahí la importancia de que sean necesarios más estudios para su mejor conocimiento.

Dado que muchos mecanismos que intervienen en el aumento del riesgo CV podrían ser compartidos por otras enfermedades autoinmunes sistémicas, se espera que cualquier conocimiento obtenido en esta área sirva también para la investigación de otras enfermedades reumáticas.

## HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

---



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

#### IV. **HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

##### **1. HIPÓTESIS:**

En la presente tesis doctoral se examinaron las siguientes hipótesis:

H1: Los niveles de apoB48 postprandial se encuentran elevados en pacientes con AR en comparación con los controles.

H2: Los niveles de apoB48 postprandial se relacionan con aterosclerosis subclínica medida por GIMc en pacientes con AR.

##### **2. OBJETIVOS:**

###### **2.1. Objetivo general**

Estudiar la relación entre los niveles de apoB48 postprandial y la presencia de aterosclerosis subclínica, medida por GIMc y presencia de placas de ateroma, en una cohorte de pacientes con AR en comparación con un grupo control.

###### **2.2. Objetivos operativos:**

- Describir las características clínico-analíticas y los factores de riesgo cardiovascular de la muestra de pacientes con AR en comparación con los controles.
- Analizar los cambios en los niveles de lipemia pre- y postprandiales y su relación con las apolipoproteínas.
- Analizar los cambios en los niveles de lipemia pre- y postprandiales y su relación con la carga inflamatoria acumulada y la severidad de la AR.

- Evaluar la influencia de los diferentes tratamientos antirreumáticos en la lipemia pre- y postprandial de los casos.
- Estudiar aterosclerosis subclínica mediante ecografía en modo B de carótidas por medio del GIMc y detección de presencia de placas de ateroma en casos y en controles.
- Estudiar la relación entre GIMc y lipemia postprandial en pacientes y controles.

## PACIENTES Y MÉTODOS

---



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

## V. **PACIENTES Y MÉTODOS:**

### 1. DISEÑO

Estudio observacional transversal controlado de una cohorte de pacientes con AR establecida (casos incidentes entre 2007-2012) y un grupo control de sujetos sin enfermedad inflamatoria, pareados por edad y sexo.

### 2. MARCO DEL ESTUDIO

Este estudio fue llevado a cabo en IBIMA, en el Departamento de Reumatología del Hospital Regional Universitario de Málaga (HRUM) y en el Laboratorio de Lípidos y Arteriosclerosis de la Universidad de Málaga (UMA) del Centro de Investigaciones Médico-Sanitarias (CIMES), España.

El servicio de Reumatología del HRUM atiende un área poblacional de 591.285 habitantes y tiene en seguimiento activo alrededor de 1.600 pacientes con AR. Está compuesto por 12 reumatólogos, 1 especialista interno residente por año (i.e. 4 en total), 2 enfermeras, 1 secretaria, 4 auxiliares de clínica y un técnico auxiliar de radiología. Dos de las reumatólogas se dedican solo a tareas de ensayos clínicos. La principal área de investigación del Servicio de Reumatología es la investigación de las enfermedades inflamatorias mediadas por el sistema inmune (IMID), particularmente la AR y el lupus eritematoso sistémico.

### 3. SUJETOS

#### 3.1 Pacientes

- **Población diana:** Pacientes de ambos sexos con AR establecida.
- **Población de estudio:** Pacientes de las consultas de nuestra unidad que cumplían los criterios de inclusión y exclusión.
- **Muestra de estudio:** Se fueron reclutando de forma consecutiva a todos los pacientes con AR.

##### 3.1.1 Criterios de selección

Se consideraron elegibles todos aquellos pacientes que cumplieran todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión

##### *Criterios de inclusión:*

- Capaz y dispuesto a cumplir los requerimientos de este estudio.
- Edad  $\geq$  18 años
- AR según criterios ACR/EULAR 2010 (166)
- Triglicéridos en ayunas y/o en analítica más reciente  $<$  150 mg/dl
- Tener al menos dos valores de DAS28 anuales durante los 5 años anteriores y haber hecho un seguimiento prospectivo y no interrumpido.

##### *Criterios de exclusión:*

- Edad  $>$  80 años.
- Tratamiento hipolipemiante en las 6 semanas previas.
- Antecedente de pancreatitis lipémica.

- Enfermedad reumática autoinmune distinta de la AR, con excepción del síndrome de Sjögren 2º.
- Infección grave, enfermedad grave subyacente o trastorno endocrino mal controlado.
- Embarazo o lactancia.
- Antecedentes de enfermedad cardiovascular establecida tipo infarto de miocardio (confirmado por electrocardiograma y elevación de CK), ángor (insuficiencia coronaria demostrada por ergometría), claudicación intermitente (arteriosclerosis periférica por doppler o angiografía) o ictus isquémico [confirmado por Tomografía axial computarizada (TAC) o resonancia nuclear magnética (RMN)].

### 3.2 Controles

Los sujetos del grupo control han sido reclutados voluntariamente de centros de salud de la misma área de salud del hospital, entre los acompañantes de pacientes no familiares o entre los enfermos que acudían a su médico que no padecían enfermedad reumática conocida ni antecedentes familiares de ésta. Los controles han sido emparejados con los pacientes por edad y sexo.

#### 3.2.1 Criterios de selección de los controles

Se consideraron elegibles todos aquellos pacientes que cumplieran todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión:

*Criterios de inclusión:*

- Capaz y dispuesto a cumplir los requerimientos de este estudio.
- Edad  $\geq$  18 años
- Triglicéridos en ayunas y/o en analítica más reciente  $<$  150 mg/dl

*Criterios de exclusión:*

- Edad > 80 años.
- Tratamiento hipolipemiante en las 6 semanas previas.
- Antecedente de pancreatitis lipémica.
- Enfermedad reumática autoinmune o inflamatoria.
- Infección grave, enfermedad grave subyacente o trastorno endocrino mal controlado
- Embarazo o lactancia.
- Antecedentes de enfermedad cardiovascular establecida tipo infarto de miocardio (confirmado por electrocardiograma y elevación de CK), ángor (insuficiencia coronaria demostrada por ergometría), claudicación intermitente (arteriosclerosis periférica por doppler o angiografía) o ictus isquémico (confirmado por TAC o RMN).

#### **4. PROTOCOLO DEL ESTUDIO**

Entre enero y octubre de 2019 se reclutaron consecutivamente todos los pacientes con AR de una cohorte de inicio establecida entre 2007 y 2012 que cumplían los criterios de inclusión. Esta cohorte tiene un seguimiento prospectivo según protocolo de nuestra unidad que incluye además de una visita normal, obtención de EVA (escala visual analógica) de dolor y EVA general en la última semana por el paciente, recogida de test de adherencia al tratamiento, efectos adversos a los medicamentos, recuento de articulaciones dolorosas e inflamadas, EVA del médico, reactantes de fase aguda, DAS28, CDAI, SDAI y HAQ.

Al entrar en el estudio, tras firmar el consentimiento informado (apéndice 1), todos los participantes fueron entrevistados y explorados físicamente (apéndice 2) por el reumatólogo

responsable. Se recogió la información clínica del protocolo (apéndice 4) y se rellenaron los cuestionarios de actividad física (IPAQ) (apéndice 5) y de adherencia a dieta mediterránea (MEDAS) (apéndice 6).

A continuación, se les extrajo una muestra de sangre preprandial por venopunción en ayunas de 8 horas. Posteriormente tomaron un desayuno mixto en la cafetería hospitalaria consistente en leche, jamón serrano, queso, aceite y pan, que contenía 775 kcal, 50 g de grasa (53% ácidos grasos saturados, 41% ácidos grasos monoinsaturados, 6% ácidos grasos poliinsaturados) y 40 g de carbohidratos. Tras la ingesta, los sujetos permanecieron en el área hospitalaria durante 4 horas. Durante este tiempo solo pudieron tomar su medicación habitual, si la tenían, y agua a discreción, debiendo estar en reposo y sin fumar. Tras un periodo postprandial de 4 horas se hizo una segunda extracción sanguínea. Parte de las muestras de sangre y la orina se enviaron al laboratorio local para su procesado rutinario y el resto de la sangre, destinada al estudio de lípidos, fue centrifugada en nuestro laboratorio para obtener el suero que se almacenó a  $-80^{\circ}\text{C}$  para su posterior análisis en el CIMES.

Finalmente, a todos los sujetos se les realizó una ecografía carotídea por un reumatólogo experto en ecografía del servicio.

## 5. VARIABLES DE ESTUDIO Y DEFINICIONES OPERATIVAS

### 5.1 Variables de desenlace principal:

Se consideraron variables de desenlace principal la “apoB48 postprandial” y el “GIMc” medido por ecografía modo B. La apoB48 (valor normal 52-163) medida en mg/L, se cuantificó en muestras de plasma en ayunas y 4 h postprandiales con un ELISA comercial (Shibayagi Co Ltd, Ishihara, Japón) (109). GIMc patológico se definió como un grosor carotídeo mayor al percentil 90 ( $>p90$ ) para edad y sexo, según los datos descritos en la

población española (138). La placa de ateroma se definió por consenso (167), como un engrosamiento focal en la pared arterial que protruye hacia la luz y que es mayor de 0,5 mm o superior al 50% del valor del GIM adyacente, o cuando el GIM es  $> 1,5$  mm. Las ecografías de la carótida se llevaron a cabo utilizando un equipo de ultrasonidos ART - LAB (Esaote) por un ecografista capacitado y experimentado en la técnica.

Los pacientes fueron clasificados finalmente en 2 grupos según la presencia o ausencia de placas carotídeas y/o GIMc patológico.

## 5.2 Otras Variables:

### 5.2.1 Datos identificativos, epidemiológicos y antropométricos:

1. Nombre y apellidos
2. Teléfono
3. Numero de seguridad social (NUSS) o de historia (NUSHA)
4. Sexo (mujer u hombre)
5. Raza: caucásica o no caucásica
6. Fecha de nacimiento
7. Fumador: se consideró fumador a todo el que fumaba en el momento de la fecha de corte, independientemente de la cantidad
8. Alcohol: Considerando consumo de alcohol de riesgo para el hombre si ingiere más de 40 g/día (280 g/semana) y en la mujer, cifras superiores a 20-24g/día (170g/semana)
9. Peso (Kilogramo): peso del paciente en Kg en la fecha de corte
10. Talla (centímetro): altura del paciente en cm en la fecha de corte

11. Índice de Masa Corporal [IMC= peso (kg)/ talla<sup>2</sup>(m)]: Se clasificaron a los pacientes en:

- Infrapeso: IMC < 18,5 Kg/m<sup>2</sup>
- Normal: IMC 18,5-24,9 Kg/m<sup>2</sup>
- Sobrepeso: IMC 25-29,9 Kg/m<sup>2</sup>
- Obesidad con IMC > 30 Kg/m<sup>2</sup>

12. Perímetro de cintura al protocolo en cm: medido mediante cinta métrica

13. Perímetro de cadera a protocolo en cm: medido mediante cinta métrica

#### 5.2.2 Datos sobre las enfermedades concomitantes (a todos los sujetos)

14. **Hipertensión Arterial:** definida según los criterios de la Guía para el manejo de la Hipertensión de la Sociedad Española de Cardiología (168) que considera HTA grado I una presión arterial por encima de 140/90 mmHg.

15. **Diabetes Mellitus** tipo 1 (insulino-dependiente) o Diabetes Mellitus 2: considerando paciente diabético según los criterios diagnósticos de la ADA (*American Diabetes Association*) (169).

16. **Antecedente familiar de enfermedad de arteria coronaria** como: un familiar en primer grado que había tenido un infarto de miocardio o ictus antes de los 55 años para los varones y de los 60 años para las mujeres.

17. **Score de Framingham**, de riesgo de enfermedad coronaria a los 10 años, expresado en porcentaje (170): usa edad, sexo, presión arterial sistólica y diastólica, colesterol total, colesterol HDL, diabetes y tabaquismo. Estima el riesgo de evento coronario absoluto. Se estimó el riesgo utilizando la calculadora:

<https://www.mdcalc.com/framingham-risk-score-hard-coronary-heart-disease>

Clasificándolo en:

Riesgo elevado si  $>20\%$

Riesgo intermedio si  $10-20\%$

Riesgo bajo si  $<10\%$

18. **Encuesta de adherencia a la dieta mediterránea (MEDAS):** mediante cuestionario de valoración del cumplimiento de la dieta mediterránea de 14 ítems, validado del estudio Predimed (<http://www.predimed.org>) e ingesta de alcohol. Se consideró adherente a dieta mediterránea si tenían 9 o más ítems y no adherente si tenían menos de 9 ítems.
19. **Cuestionario Internacional de Actividad Física (IPAQ),** que valora el nivel de actividad en los ámbitos laboral, de ocio y doméstico durante los 7 días de la semana previa, utilizando la medida de MET (Metabolic Equivalent of Task). Los MET son una forma de calcular los requerimientos energéticos, son múltiplos de la tasa metabólica basal y de la unidad utilizada; los MET-minuto, se calculan multiplicando los MET correspondientes al tipo de actividad por los minutos de ejecución de la misma en un día o en una semana. Nivel de actividad física: bajo/sedentario o insuficiente para alcanzar las recomendaciones de actividad saludable (menor de 600 MET-minutos en la última semana) o moderado/alto/cumple con las recomendaciones en un nivel moderado (mayor de 600 MET-minutos en la última semana).

### 5.2.3 Datos sobre la artritis (solo a los casos)

20. Fecha de inicio de síntomas de AR: fecha de comienzo del dolor y la inflamación articular obtenida por la anamnesis.

21. Fecha de diagnóstico de la AR: fecha que se diagnosticó la enfermedad por el primer médico según los criterios ACR/EULAR 2010 (166).
22. Tiempo de evolución de la AR en meses: tiempo entre el inicio de los síntomas y la fecha de corte en meses.
23. Fecha de Corte: fecha en la que los pacientes fueron entrevistados y se incluyeron en la base de datos.
24. Factor reumatoide: medido en UI/ml. Se consideró resultado positivo cualquier valor por encima del punto de corte superior de nuestro laboratorio ( $>20$  UI/ml).
25. Anticuerpo anti-péptido C citrulinado: medido en UI/ml. Se consideraron títulos positivos valores mayores a 10 UI/ml.
26. DAS28 al protocolo: índice Score actividad de la enfermedad sobre 28 articulaciones (DAS28-VSG) en la fecha de corte: considerando como:
  - Remisión si DAS 28  $<2,6$
  - Baja Actividad si DAS 28: 2,6-3,2
  - Moderada Actividad si DAS 28: 3,2- 5,1
  - Elevada Actividad si DAS28  $> 5,1$
27. SDAI o *Simplified Disease Activity Index* (continua, rango 0-86), considerando como:
  - Remisión si SDAI  $\leq 3,3$
  - Baja actividad si SDAI  $\leq 11$
  - Moderada Actividad si SDAI  $>11$  y  $\leq 26$
  - Alta Actividad si SDAI  $>26$

28. CDAI o *Clinical Disease Activity Index* (continua, rango 0-76), considerando

como:

- Remisión si  $CDAI \leq 2,8$
- Baja actividad si  $CDAI \leq 10$
- Moderada Actividad si  $CDAI > 10$  y  $\leq 22$
- Alta Actividad si  $CDAI > 22$

29. HAQ adaptado al español (*Health Assessment Questionnaire*) en la fecha de corte.

30. Erosiones: presencia o no de erosiones articulares en las radiografías.

31. Tratamiento farmacológico de AR: Uso de fármacos para tratar la AR en el momento de la fecha de corte. Se consideraron los siguientes fármacos: Antiinflamatorios no esteroideos (AINE), Metotrexato, Leflunomida, Sulfasalacina, Antipalúdicos, Azatioprina, Ciclofosfamida, fármacos anti-TNF $\alpha$  y otros fármacos biológicos como Tocilizumab, Rituximab, Abatacept o Jak-inibs

32. Tratamiento con corticoides: dosis de prednisona o equivalente que estuviera tomando en la fecha de corte, independientemente del tiempo.

#### 5.2.4 Variables de laboratorio

33. Leucocitos/mm<sup>3</sup>

34. Hemoglobina (g/dl)

35. Plaquetas/mm<sup>3</sup>

36. Glucemia basal en ayunas (mg/dl)

37. Glucemia a las 4 horas del desayuno mixto
38. Creatinina (mg/dl)
39. Homocisteína: valor normal 12-15  $\mu\text{mol/L}$
40. Colesterol total (mg/dl): valor normal  $<200$  mg/dl. Medido con técnicas enzimáticas (SPINREACT, Barcelona, España) en un autoanalizador Mindray BS 380 en muestras de plasma en ayunas y 4 h postprandiales
41. HDL-colesterol (mg/dl): valor normal  $> 35$  mg/dl en varones y  $> 45$  mg/dl en mujeres. Medido con técnicas enzimáticas (SPINREACT, Barcelona, España) en un autoanalizador Mindray BS 380 en muestras de plasma en ayunas y 4 h postprandiales. Se cuantificó mediante un ensayo homogéneo (SIEMENS, Alemania).
42. LDL-colesterol: Colesterol total - HDL colesterol - (Triglicéridos / 5): valor normal  $<190$  mg/dl. Medido con técnicas enzimáticas (SPINREACT, Barcelona, España) en un autoanalizador Mindray BS 380 en muestras de plasma en ayunas y 4 h postprandiales. Se calculó a partir de la fórmula de Friedewald.
43. VLDL- colesterol: medido en mg/dl. valor normal  $<30$  mg/dl. Medido con técnicas enzimáticas (SPINREACT, Barcelona, España) en un autoanalizador Mindray BS 380.
44. Triglicéridos (mg/dl): valor normal  $<100$  mg/dl. Medido con técnicas enzimáticas (SPINREACT, Barcelona, España) en un autoanalizador Mindray BS 380 en muestras de plasma en ayunas y 4 h postprandiales.
45. Quilomicrones: medidos por ultracentrifugación.
46. GOT (UI)
47. GPT (UI)
48. GGT (UI)

49. Fosfatasa alcalina (UI)
50. VSG (mm en la 1ª hora)
51. PCR (mg/l)
52. PCR de alta sensibilidad (hsCRP) medido mediante turbidimetría (BIOSYSTEMS, Barcelona, España)
53. ANA (título): Se realizó su determinación por inmunofluorescencia (IFI)
54. ApoB100 (valor normal 52-163) medida en mg/dl: se cuantificaron en muestras de plasma en ayunas y 4 h postprandiales con inmunturbidimetría (BIOSYSTEMS, Barcelona, España). (109)

#### 5.2.5 Variables ecográficas

55. Grosor íntimo-medial carotídeo (GIMc) mediante el ecógrafo ART - LAB (Esaote).  
Se consideró GIMc patológico como un grosor carotídeo mayor al percentil 90 (>p90) para edad y sexo, según los datos descritos en la población española (138)
56. Placa de ateroma: presencia o no: se define por consenso (167), como un engrosamiento focal en la pared arterial que protruye hacia la luz y que es mayor de 0,5 mm o superior al 50% del valor del GIM adyacente, o cuando el GIM es > 1,5 mm.
57. Bilateralidad de las placas de ateroma
58. Localización de la placa de ateroma

## 6. ASPECTOS ÉTICOS Y DE CONFIDENCIALIDAD

Los datos han sido tratados de forma confidencial en todo momento dentro del entorno hospitalario por personal médico del propio hospital. La base de datos construida con los datos de los pacientes se mantuvo en todo momento en el hospital con carácter confidencial,

para lo cual se estableció una contraseña de acceso al mismo y se disociaron los datos clínicos de los identificativos. El estudio se realizó de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki en su última revisión. Asimismo se siguieron las normas internacionales relativas a la realización de estudios epidemiológicos, recogidas en las *International Guidelines for Ethical Review of Epidemiological Studies (Council for the International Organizations of Medical Sciences-CIOMS-Ginebra, 1991*; puede descargarse desde <http://www.paho.org/Spanish/BIO/CIOMS.pdf>) y las recomendaciones de la Sociedad Española de Epidemiología (SEE) sobre la revisión de los aspectos éticos de la investigación epidemiológica según las cuales este tipo de estudios deben someterse a revisión por un comité independiente. Por ello, el presente estudio fue sometido y aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del hospital (CEIC) en fecha 16/11/2018 (Código 1787-N-18) (apéndice 7). Todos los sujetos firmaron consentimiento informado.

## 7. MÉTODOS ESTADÍSTICOS

### 7.1 Cálculo de tamaño muestral

Aceptando un riesgo alfa de 0,1 y un riesgo beta de 0,2 en un contraste bilateral, se precisan 42 sujetos en el primer grupo y 42 en el segundo para detectar una diferencia igual o superior a 2,4 unidades. Se asumió que la desviación estándar común era de 5,5 y un coeficiente de correlación entre la medida inicial y final de 0,68. Se ha estimado una tasa de pérdidas de seguimiento del 0%.

### 7.2 Análisis estadístico

En primer lugar, se realizó un análisis descriptivo de las principales variables en el conjunto de los pacientes. Las frecuencias de las variables cualitativas se expresaron como número de observaciones y su porcentaje. Las variables cuantitativas se expresaron como media  $\pm$  desviación estándar (DE) si su distribución era normal y como la mediana  $\pm$  amplitud

intercuartílica (RIC) si su distribución no se ajustaba a la normalidad. El ajuste de la normalidad de las variables continuas se confirmó con la prueba de *Kolmogórov-Smirnov* (con la corrección de Lilliefors).

Se realizó una  $\chi^2$  o t de Student o U de Mann-Whitney según procediera, para la comparación de las principales características entre pacientes y controles, así como entre pacientes con AR con GIMc patológico ( $>p90$ ) y AR con GIMc normal ( $p\leq 90$ ). También se realizó un estudio de comparación de rangos medios entre variables relacionadas de los valores basales y postprandiales de ApoB48 y otras variables lipídicas (prueba de Wilcoxon). Se realizó un análisis de correlación de las diferentes variables con GIMc mediante coeficiente de correlación de Spearman. Finalmente se realizaron dos modelos multivariantes, un análisis de regresión logística binaria hacia atrás (Wald) (variable dependiente [VD]: GIMc patológico) y regresión lineal (VD: GIMc máximo) para explorar variables asociadas de forma independiente al GIMc en pacientes con AR. Para todos los análisis se consideró significativo un valor  $p<0,05$ . Todos los datos han sido analizados mediante el programa estadístico R 2.4-0.

## 8. MEMORIA ECONÓMICA

Este estudio ha recibido una ayuda de 22.000 euros de la Fundación Española de Reumatología en 2018 (NMV-PNF18) para realizar el estudio de la lipemia pre y postprandial, incluidas apolipoproteínas, y el desayuno mixto ofrecido a los pacientes y controles.

## RESULTADOS

---



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

## VI. **RESULTADOS**

### 1. CARACTERÍSTICAS DESCRIPTIVAS BASALES DE AMBOS GRUPOS

Desde enero de 2019 hasta octubre de 2019, ambos incluidos, se reclutaron de forma prospectiva un total de 80 sujetos, 40 pacientes diagnosticados de AR y 40 controles, ambos cumplían todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión.

#### 1.1 Características epidemiológicas y comorbilidades

En la tabla 2 se muestran las características basales de ambos grupos. La mayoría de los participantes eran mujeres (85%) con una edad media alrededor de 56 años. Ambos grupos estuvieron bien balanceados respecto a las características epidemiológicas, comorbilidades y factores de riesgo cardiovascular.

Entre un 15-20% de los individuos de ambos grupos eran fumadores activos, sin encontrar diferencias entre ellos. Tampoco hubo diferencias en otros factores de riesgo cardiovascular como diabetes, hipertensión arterial o antecedente personal o familiar de enfermedad cardiovascular.

**Tabla 2 Características epidemiológicas de 40 pacientes con AR y 40 controles**

Variable	Pacientes n=40	Controles n=40	p-valor
Edad en años, media (DE)	55,8 (11,4)	54,7 (11,1)	0,662
Sexo, mujer, n (%)	35 (87,5)	34 (85,0)	0,745
Tabaco actual			0,181
Nunca fumador, n (%)	15 (37,5)	21 (52,5)	
Exfumador, n (%)	19 (47,5)	11 (27,5)	
Fumador activo, n (%)	6 (15,0)	8 (20,0)	
Hipertensión arterial, n (%)	10 (25,0)	9 (22,5)	0,792
Diabetes Mellitus, n (%)	2 (5,0)	4 (10,0)	0,395
Enfermedad cardiovascular, n (%)	3 (7,5)	2 (5,0)	0,644
AF de enfermedad coronaria, n (%)	13 (32,5)	7 (17,5)	0,121

Abreviaturas: AF: antecedentes familiares; DE: desviación estándar.

## 1.2 Características antropométricas

Como se puede ver en la tabla 3, tampoco se encontraron diferencias en cuanto a medidas antropométricas. En torno a un 27% de ambos grupos presentaba obesidad medida por IMC. No hubo diferencias en los perímetros, incluyendo el índice cintura-cadera. Sin embargo, los controles realizaban casi el doble de actividad física que los pacientes, medida en METS (mediana [RIC]= 893 [280,0-1188,0] vs 495,0 [70,0-990,0];  $p=0,008$ ), considerado por tanto como baja actividad física o vida sedentaria en el caso de los pacientes y actividad física moderada en el caso de los controles. En general, ambos grupos de pacientes realizaban dieta mediterránea por igual. La mayoría de la muestra tenía un riesgo de evento coronario a los 10 años bajo, medido por escala de Framingham.

**Tabla 3 Características antropométricas de 40 pacientes con AR y 40 controles**

Variable	Pacientes n=40	Controles n=40	p-valor
IMC (Kg/m <sup>2</sup> ), media (DE)	27,8 (4,9)	27,4 (4,5)	0,758
Obesidad, n (%)	10 (26,3)	10 (27,0)	0,944
Perímetro cintura, (cm), media (DE)	94,9 (13,9)	91,8 (14,8)	0,361
Perímetro de cadera (cm), media (DE)	108,1 (9,5)	105,3 (13,1)	0,308
Índice cintura-cadera, media (DE)	0,9 (0,1)	0,9 (0,1)	0,828
MET-minuto, mediana (RIC)	495,0 (70,0-990)	893 (280-1188)	<b>0,008</b>
MEDAS total, mediana (RIC)	10,0 (8,0-11,0)	9,0 (8,0-11,0)	0,184
Framingham %, mediana (RIC)	2,6 (0,9-4,1)	1,8 (0,7-4,6)	0,501
Riesgo elevado, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	1,000
Riesgo intermedio, n (%)	6 (16,2)	3 (8,1)	0,286
Riesgo bajo, n (%)	31 (83,8)	34 (91,9)	0,286

Abreviaturas: IMC: índice de masa corporal; DE: desviación estándar; RIC: rango intercuartílico; MEDAS: Encuesta validada de adherencia a la dieta mediterránea.

## 1.3 Características clínico-analíticas de los pacientes

En la tabla 4 se muestran las características clínicas y analíticas de la enfermedad de los pacientes con AR. La mayoría de los pacientes eran mujeres con una AR establecida (media [DE] de evolución de la enfermedad de 133 meses [87,6]); 16/40 (40%) tenían una enfermedad erosiva, la mayoría tenían FR y ACPA positivo y más de la mitad se encontraban en remisión o baja actividad de la enfermedad por DAS28-VSG y moderada

por SDAI y CDAI. Ninguno de los controles tenía anticuerpos positivos ( $p < 0,001$ ). Los pacientes tenían una mediana (RIC) de PCR ultrasensible superior a los controles [4,2 (2,7-7,4) vs 1,7 (0,8-3,1);  $p = 0,002$ ] igual que de VSG [15 (9-26,5) vs 11 (6,6-18,5);  $p = 0,016$ ].

**Tabla 4 Características clínico-analíticas de 40 pacientes con AR**

Variable	Pacientes n=40
Tiempo de evolución AR (meses), media (DE)	133 (87,6)
Retraso diagnóstico (meses), mediana (RIC)	8,1 (5,6-16,7)
Erosiones, n (%)	16 (40,0)
FR >20 UI/ml, n (%)	26 (65,0)
ACPA >10 UI/ml, n (%)	31 (77,5)
PCR ultrasensible (mg/dl), mediana (RIC)	4,2 (2,7-7,4)
VSG (mm/h), mediana (RIC)	15 (9-26,5)
NAD (0-28), mediana (RIC)	1 (0,0-2,5)
NAI (0-28), mediana (RIC)	0 (0,0-1,0)
EVA General (1 - 100 mm), mediana (RIC)	50 (27,5-50)
DAS28-VSG al protocolo, media (DE)	3,3 (1,2)
Remisión-baja actividad, n (%)	21 (53,8)
Moderada-alta actividad, n (%)	18 (46,1)
CDAI al protocolo, mediana (RIC)	11,16 (5-14)
SDAI al protocolo, mediana (RIC)	11,3 (5,3-14,8)
HAQ, media (DE)	0,9 (0,2-1,6)

*Abreviaturas: ACPA: anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados; FR: factor reumatoide. DE: desviación estándar; RIC: rango intercuartílico; DAS28 (Disease Activity Score 28 articulaciones); CDAI (Clinical Disease Activity Index), SDAI (Simplified Disease Activity Index); NAD (número de articulaciones dolorosas); NAI (número de articulaciones inflamadas); EVA (escala visual analógica); HAQ (Health Assessment Questionnaire); PCR (proteína C reactiva); VSG (velocidad de sedimentación globular).*

#### 1.4 Tratamiento de los pacientes y controles en la fecha de corte

Tanto los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad sintéticos convencionales (FAMEsc) como los biológicos (FAMEb) que estaban recibiendo los pacientes en la fecha de corte se muestran en la tabla 5. Un total de 31/40 (77,5%) tomaba algún FAMEs, predominantemente metotrexato, y 21/40 (52,5%) tomaban FAMEb, en su

mayoría anti TNF- $\alpha$ . La dosis media de uso de corticoides en la fecha de protocolo fue de 5 mg o equivalentes de prednisona en 13/40 (32,5 %) que tomaban corticoides.

No hubo diferencia entre grupos en cuanto al tratamiento recibido por comorbilidades, predominando el uso de IECA y de diuréticos en los individuos hipertensos de ambos grupos y el tratamiento con metformina para los diabéticos.

**Tabla 5 Fármacos en la fecha de corte en ambos grupos**

Variable	Pacientes n=40	Controles n=40	p-valor
FAME sintético, n (%)	31 (77,5)	-	-
Metotrexato, n (%)	23 (62,2)	-	-
Leflunomida, n (%)	3 (8,1)	-	-
Sulfasalacina, n (%)	3 (8,1)	-	-
Hidroxicloroquina, n (%)	2 (5,4)	-	-
FAME biológico, n (%)	21 (52,5)	-	-
Anti TNF- $\alpha$ , n (%)	17 (45,9)	-	-
Anti IL-6, n (%)	3 (8,1)	-	-
Inhibidor de Jak, n (%)	1 (2,7)	-	-
Corticoides al protocolo, n (%)	13 (32,5)	-	-
Dosis corticoides al protocolo, mediana (RIC)	5 (5,0-5,0)	-	-
Otros tratamientos			
Antihipertensivos	10 (25,0)	9 (22,5)	0,792
IECA, n (%)	7 (17,5)	7 (17,5)	0,778
ARAII, n (%)	3 (7,5)	2 (5,0)	0,462
Diuréticos, n (%)	5 (12,5)	8 (20,0)	0,370
Metformina, n (%)	2 (5,0)	3 (7,5)	0,320
Insulina, n (%)	0 (0,0)	1 (2,5)	0,320
Otros antidiabéticos orales	0 (0,0)	1 (2,5)	0,320

Abreviaturas: FAME (Fármacos Modificadores de la Enfermedad); IL-6: Interleuquina 6. Anti TNF: anti-factor de necrosis tumoral; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; ARAII: antagonistas de los receptores de angiotensina II. RIC: rango intercuartílico

## 2. NIVELES DE LIPEMIA EN AMBOS GRUPOS

### 2.1 Lipemia preprandial

En la tabla 6 se muestran los datos preprandiales del perfil lipídico en pacientes y controles. En general no hubo diferencias entre grupos en la mayoría de los valores. Aunque los pacientes tuvieron niveles más elevados de colesterol total, LDL colesterol y triglicéridos que los controles, y niveles más bajos de HDL colesterol, estas diferencias no fueron significativas. Tampoco hubo diferencias en el índice aterogénico TG/HDL ni en las apolipoproteínas apoB100 y B48.

**Tabla 6 Perfil metabólico preprandial en 40 pacientes con AR y 40 controles**

Variable	Pacientes n=40	Controles n=40	p-valor
<b>Perfil lipídico preprandial</b>			
Colesterol total (mg/dl), media (DE)	213,0 (34,6)	201,0 (36,1)	0,148
LDL colesterol (mg/dl), media (DE)	126,0 (28,5)	118,0 (29,3)	0,229
HDL colesterol (mg/dl), media (DE)	60,0 (11,1)	65,0 (14,1)	0,162
Triglicéridos (mg/dl), mediana (RIC)	82,5 (66,7-113,5)	88,5 (64,5-125,7)	0,823
QMTG (mg/dl), mediana (RIC)	14,7 (10,3-27,4)	16,4 (7,5-39,8)	0,644
QMcol (mg/dl), mediana (RIC)	9,2 (6,8-13,5)	12,3 (5,3-21,9)	0,544
VLDLTG (mg/dl), mediana (RIC)	16,0 (10,1-27,7)	21,0 (9,8-31,5)	0,758
VLDLcol (mg/dl), mediana (RIC)	3,6 (2,3-6,1)	5,8 (2,7-9,8)	0,087
ApoB48 (mg/L), mediana (RIC)	7,4 (6,2-10,5)	7,7 (5,5- 10,3)	0,874
ApoB total (mg/dl), media (DE)	96,2 (15,9)	95,4 (17,9)	0,950
Cociente TG/HDL, mediana (RIC)	1,2 (0,8-2)	1,4 (0,8-2,9)	0,597
Cociente ApoB48/TG, mediana (RIC)	0,09 (0,07-0,1)	0,08 (0,1-0,13)	0,985
<b>Perfil hidrocarbonado preprandial</b>			
Glucemia basal (mg/dl), mediana (RIC)	78 (74,7-83)	80 (72,7-88,2)	0,843
Homocisteína (μmol/L), mediana (RIC)	14,4 (12,8-18)	13,5 (11,4- 16,8)	0,494
Ácido úrico (mg/dl), mediana (RIC)	4,6 (4-5,5)	4,8 (3,9- 5,5)	0,959

Abreviaturas: LDL: lipoproteína de baja densidad; HDL: lipoproteína de alta densidad; TG: triglicéridos; QM: quilomicrones; VLDL: lipoproteína de muy baja densidad; ApoB48: apolipoproteína B48. DE: desviación estándar; RIC: rango intercuartílico.

## 2.2 Lipemia postprandial

Como se puede ver en la tabla 7 tampoco observamos diferencias significativas en los parámetros de lípidos postprandiales entre pacientes y controles. Como ocurría en los resultados preprandiales, los niveles de HDL en los pacientes eran más bajos que los de los controles [media (DE): 58,2 (14,0) vs 61,9 (12,0);  $p = 0,063$ ] con tendencia a la significación estadística.

Sí se encontraron diferencias en cuanto a los niveles de apolipoproteínas. Los niveles de apoB100 fueron numéricamente más elevados en los pacientes, pero no alcanzó significación. Sin embargo, los niveles de apoB48 sí fue significativamente más elevados en pacientes que en controles [14,4 (10,8-23,2) vs 12,1 (10,9-16,2);  $p = 0,042$ ].

**Tabla 7 Perfil metabólico postprandial en 40 pacientes con AR y 40 controles**

Variable	Pacientes n=40	Controles n=40	p-valor
<b>Perfil lipídico postprandial</b>			
Colesterol total (mg/dl), media (DE)	205,0 (36,0)	195 (35)	0,222
LDL colesterol (mg/dl), media (DE)	114,0 (31,3)	106 (29,1)	0,203
HDL colesterol (mg/dl), media (DE)	58,2 (14,0)	61,9 (12,0)	0,063
Triglicéridos (mg/dl), mediana (RIC)	130,0 (91,7-185)	132,5(108,2-210)	0,913
QMTG (mg/dl), mediana (RIC)	42,3 (22,1-81,3)	43,7 (31,9-84,7)	0,225
QMcol (mg/dl), mediana (RIC)	9,2 (6,8-13,5)	12,3 (5,3-21,9)	0,613
VLDL-TG (mg/dl), mediana (RIC)	29,6 (15,5-41,1)	24,6 (17,6-38,7)	0,859
VLDLcol (mg/dl), mediana (RIC)	3,6 (2,3-6,1)	5,8 (2,7-9,8)	0,083
ApoB48 (mg/L), mediana (RIC)	14,4 (10,8-23,2)	12,1 (10,9-16,2)	<b>0,042</b>
ApoB total (mg/dl), media (DE)	92,4 (15,5)	90,1 (16,7)	0,517
Cociente TG/HDL, mediana (RIC)	2,1 (1,3-3,5)	2,5 (1,6-4,1)	0,574
Cociente ApoB48/TG, mediana (RIC)	0,1 (0,7-0,1)	0,09 (0,7-0,1)	0,326
<b>Perfil hidrocarbonado postprandial</b>			
Glucemia basal (mg/dl), mediana (RIC)	92,5 (79-100,5)	83,5 (78,2-93,5)	0,277

Abreviaturas: LDL:lipoproteína de baja densidad; HDL:lipoproteína de alta densidad; TG: triglicéridos. QM: quilomicrones; VLDL: lipoproteína de muy baja densidad; ApoB48: apolipoproteína B48. DE: desviación estándar; RIC: rango intercuartílico.

### 2.3 Incremento de lipemia postprandial

En cuanto al incremento postprandial del perfil lipídico, tanto los pacientes como los controles, tuvieron un incremento significativo en los niveles de triglicéridos, quilomicrones de triglicéridos (QMTG) y lipoproteína de muy baja densidad de triglicéridos (VLDLTG) que, aunque era mayor en el grupo de pacientes no alcanzaba diferencias significativas con el grupo control. Sin embargo, el incremento de ApoB48 sí fue superior en pacientes que en controles de forma significativa [mediana (RIC)= 7,1 (4,7-12,1) vs 6,1 (2,3-9,8); p=0,048].

**Tabla 8 Incremento de lipemia postprandial en pacientes y controles**

Variable	Pacientes n=40	Controles n=40	p-valor
Triglicéridos (mg/dl), mediana (RIC)	45,7 (18,1-81,1)	44,0 (29,2-76,2)	0,715
QMTG (mg/dl), mediana (RIC)	28,4 (10,7-57,1)	26,9 (13,8-74,8)	0,507
VLDLTG, mediana (RIC)	8,6 (2,9-18,9)	8,4 (0,3-16,7)	0,700
ApoB48 (mg/L), mediana (RIC)	7,1 (4,7-12,1)	6,1 (2,3-9,8)	<b>0,048</b>

Abreviaturas: TG: triglicéridos; QM: quilomicrones; VLDL: lipoproteína de muy baja densidad; ApoB48: apolipoproteína B48. RIC: rango intercuartílico.

### 3. ECOGRAFÍA CAROTÍDEA. GIMc en ambos grupos

Hubo 10 pacientes con AR (25%) y 9 controles (22,5%) que presentaron GIMc patológico, pero no hubo diferencias significativas en la medida de GIMc ni en el número de placas entre ellos. Seis pacientes en total tenían placas de ateroma bilateral, 3 en cada grupo [n (%): 3 (7,9) en pacientes vs 3 (7,5) en controles; p= 0,947]. Tampoco hubo diferencias en cuanto a la localización de las placas, encontrándose en ambos grupos placas tanto en bulbo, carótida común, externa e interna.

**Tabla 9 Ecografía carotídea en ambos grupos**

Variable	Pacientes n=40	Controles n=40	p-valor
GIMc patológico >p90, n (%)	10 (25,0)	9 (22,5)	0,555
GIMc máximo (mm), media (DE)	0,7 (0,1)	0,7 (0,1)	0,596
GIMc dcho (mm), mediana (RIC)	0,7 (0,6-0,8)	0,7 (0,7-1,0)	0,652
GIMc izdo (mm), media (DE)	0,7 (0,1)	0,7 (0,1)	0,353
Pacientes con placas de ateroma, n (%)	7 (18,4)	8 (20,0)	0,481

Abreviaturas. GIMc: grosor íntima-media carotídeo, dcho: derecho, izdo: izquierdo; DE: desviación estándar; RIC: rango intercuartílico.

#### 4. CORRELACIÓN LIPEMIA y GIMc DEL GRUPO COMPLETO DE AR

##### 4.1 Relación entre ApoB48 preprandial y características de la enfermedad

Como puede verse en la tabla 10, a nivel preprandial no se observó correlación entre apoB48 y DAS28-VSG, duración de la enfermedad, niveles de PCR, VSG, FR ni ACPA. Por tanto, no encontramos relación entre diferentes datos de actividad de la enfermedad y apoB48 preprandial.

**Tabla 10 Correlación lineal entre ApoB48 preprandial y características de la enfermedad**

	ApoB48 preprandial	
	r	p-valor
DAS28-VSG	0,077	0,640
Tiempo de evolución de la AR (meses)	-0,09	0,575
PCR (mg/dl)	-0,01	0,945
VSG (mm/h)	-0,193	0,231
FR (UI/ml)	0,147	0,363
ACPA (UI/ml)	-0,27	0,09

Abreviaturas: DAS28-VSG: disease activity index 28 articulaciones; PCR: proteína C reactiva; VSG: velocidad de sedimentación globular; FR: factor reumatoide; ACPA: anticuerpos anti-péptido citrulinado cíclico.

## 4.2 Relación entre ApoB48 preprandial y diferentes niveles de lipemia preprandial

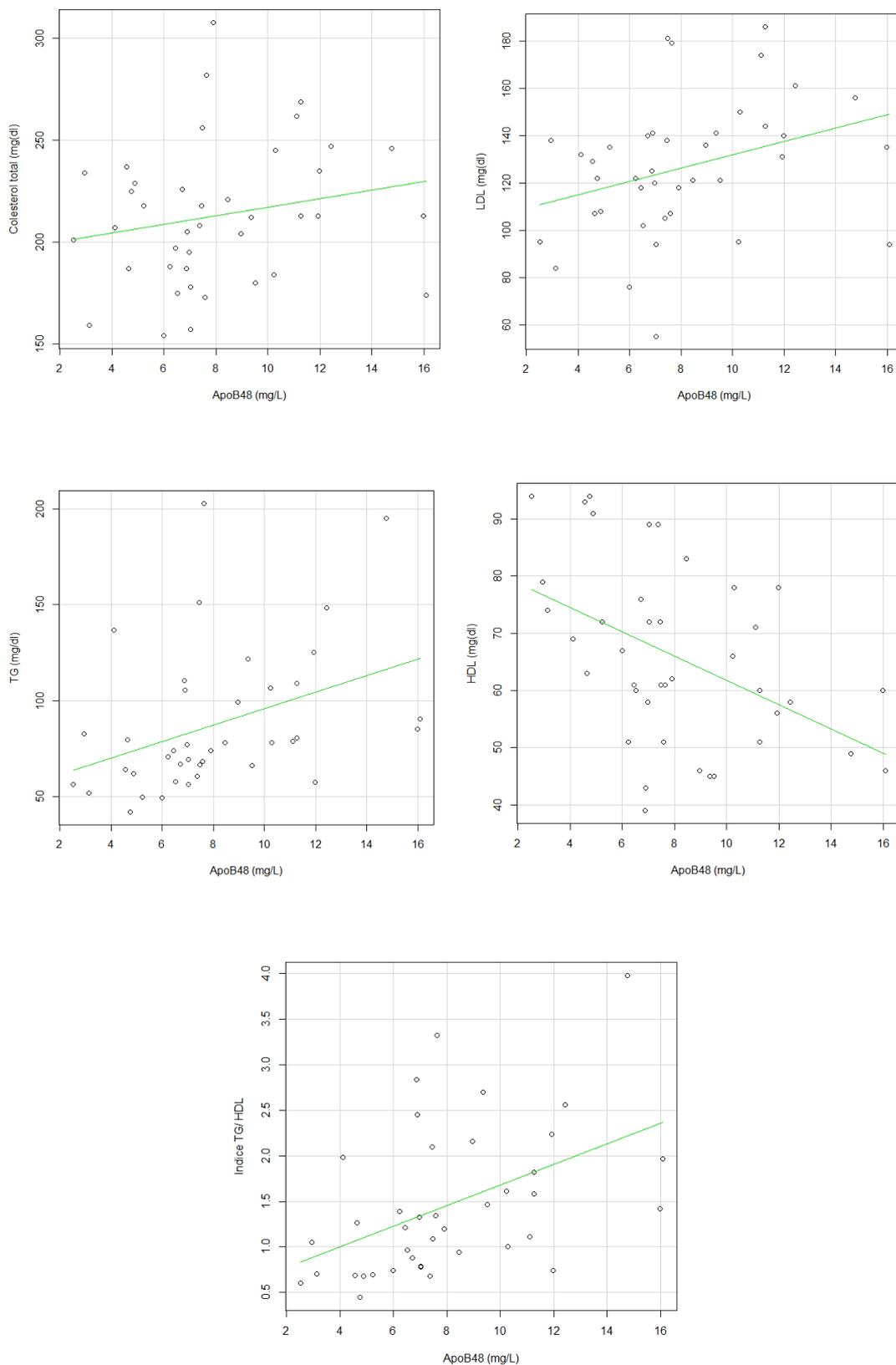
Como se muestra en la tabla 11, apoB48 preprandial se correlacionó de forma positiva con niveles totales de TG preprandiales, niveles de colesterol total, niveles de LDL y con el índice aterogénico TG/HDL (figura 7) y de forma negativa con niveles de HDL.

**Tabla 11** Correlación lineal entre ApoB48 preprandial y lipemia preprandial

	ApoB48 preprandial	
	r	p- valor
TG (mg/dl)	0,52	<0,001
Colesterol total (mg/dl)	0,317	0,046
LDL (mg/dl)	0,365	0,020
TG/HDL	0,521	<0,001
HDL (mg/dl)	-0,45	<0,001

Abreviaturas: TG: triglicéridos; LDL: lipoproteína de baja densidad, HDL: lipoproteína de alta densidad

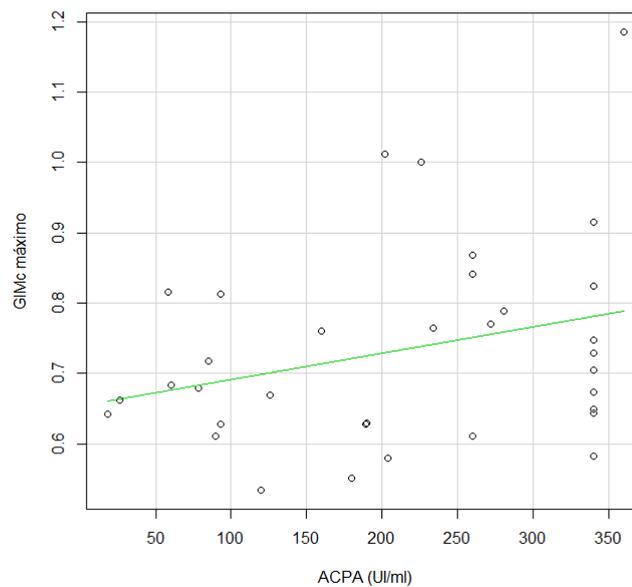
Figura 7 Relación de apoB48 preprandial con diferentes niveles lípidos



### 4.3 Relación entre GIMc y características basales

El GIMc máximo no se correlacionó con la duración media de la enfermedad ( $r= 0,226$ ;  $p=0,178$ ), ni cifras de FR ( $r= -0,011$ ;  $p= 0,945$ ), niveles de PCR ( $r= 0,08$ ;  $p= 0,601$ ), VSG ( $r= 0,104$ ;  $p= 0,531$ ) ni DAS28-VSG ( $r= 0,075$ ;  $p= 0,658$ ). Si encontramos correlación positiva con HAQ ( $r = 0,419$ ;  $p = 0,026$ ) y con niveles de ACPA con tendencia a la significación estadística ( $r= 0,290$ ;  $p= 0,096$ ) (figura 5). En cuanto a factores de riesgo CV, encontramos correlación con la TAS ( $r = 0,477$ ;  $p = 0,002$ ), con la edad ( $r = 0,365$ ;  $p = 0,023$ ), con el índice cintura cadera ( $r = 0,473$ ;  $p = 0,003$ ) y con la homocisteína ( $r = 0,358$ ;  $p= 0,029$ ). No así con IMC ( $r= 0,215$ ;  $p= 0,206$ ), ni actividad física medida por METs ( $r= -0,001$ ;  $p= 0,993$ ) ni con niveles de ácido úrico ( $r= 0,189$ ;  $p=0,265$ ).

**Figura 8 Relación entre GIMc máximo y niveles de ACPA**



#### 4.4 Relación entre GIMc y diferentes niveles de lipemia preprandiales

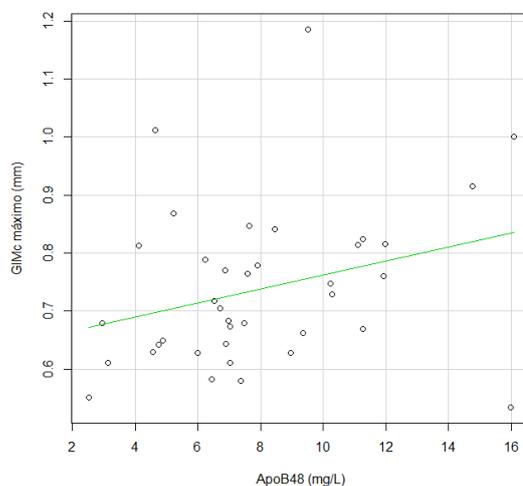
A nivel preprandial el GIMc se correlacionó (tabla 12) con los niveles de TG, el índice TG/HDL y las concentraciones de apoB100. Hubo tendencia negativa de GIMc con HDL. No hubo ninguna correlación con colesterol total, LDL, VLDL ni VLDLcol. Como se puede ver en la figura 9 si hubo correlación entre apoB48 preprandial y GIMc máximo.

**Tabla 12** Correlación lineal entre GIMc y lipemia preprandial

	GIMc máximo	
	r	p- valor
TG (mg/dl)	0,339	0,037
TG/HDL	0,398	0,013
ApoB100 (mg/dl)	0,363	0,024
ApoB48 (mg/L)	0,328	0,044
HDL (mg/dl)	-0,30	0,060
Colesterol total (mg/dl)	0,209	0,206
LDL (mg/dl)	0,273	0,090
VLDLTG (mg/dl)	0,280	0,087
VLDLcol (mg/dl)	0,203	0,221

Abreviaturas: TG: triglicéridos; LDL: lipoproteína de baja densidad, HDL: lipoproteína de alta densidad; apoB100: apolipoproteína B100; VLDLTG: lipoproteína de muy baja densidad con triglicéridos; VLDLcol: lipoproteína de muy baja densidad con colesterol

**Figura 9** Relación entre apoB48 preprandial y GIMc máximo

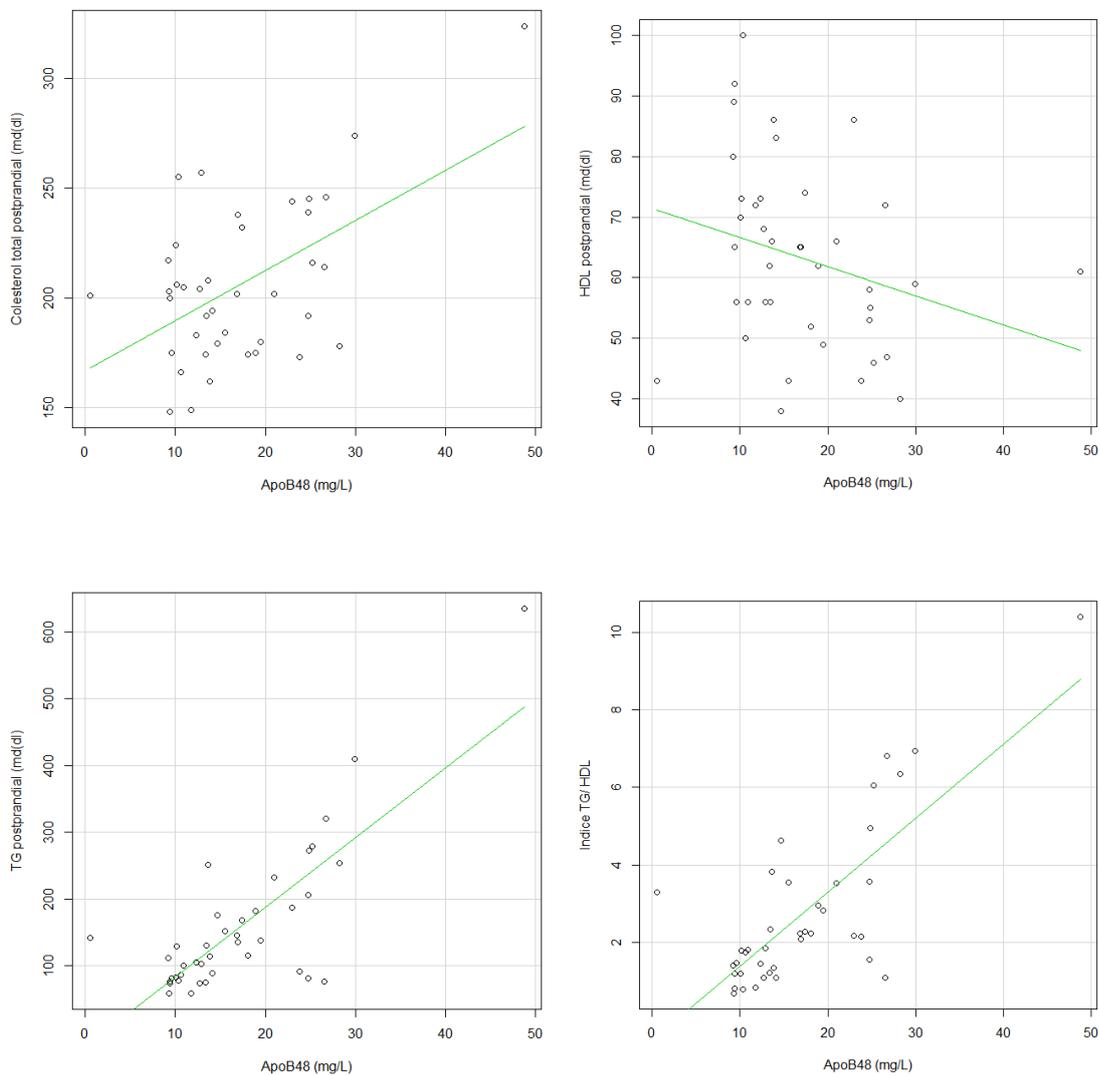


#### 4.5 Relación entre ApoB48 postprandial y características de la enfermedad

A nivel postprandial tampoco se observó correlación entre apoB48 y DAS28-VSG ( $r = -0,059$ ;  $p = 0,718$ ), ni con duración de la enfermedad ( $r = -0,012$ ;  $p = 0,562$ ), niveles de PCR ( $r = -0,09$ ;  $p = 0,562$ ) ni VSG ( $r = -0,123$ ;  $p = 0,457$ ). Tampoco se encontró relación con FR ( $r = 0,003$ ;  $p = 0,981$ ) ni con ACPA ( $r = -0,216$ ;  $p = 0,191$ ). Por tanto, tampoco encontramos relación entre diferentes datos de actividad de la enfermedad y apoB48 postprandial.

#### 4.6 Relación entre ApoB48 postprandial y diferentes niveles de lipemia postprandial

En cuanto a niveles de lípidos, encontramos correlación positiva entre apoB48 postprandial y niveles totales de TG postprandiales ( $r = 0,739$ ;  $p < 0,001$ ). No así con niveles de colesterol total ( $r = 0,270$ ;  $p = 0,091$ ), ni niveles de LDL ( $r = 0,23$ ;  $p = 0,141$ ). Encontramos correlación negativa con niveles de HDL ( $r = -0,377$ ;  $p < 0,016$ ) y positiva con el índice aterogénico TG/HDL postprandial ( $r = 0,657$ ;  $p < 0,001$ ) (Figura 10)

**Figura 10 Relación de apoB48 postprandial con diferentes niveles lípidos**

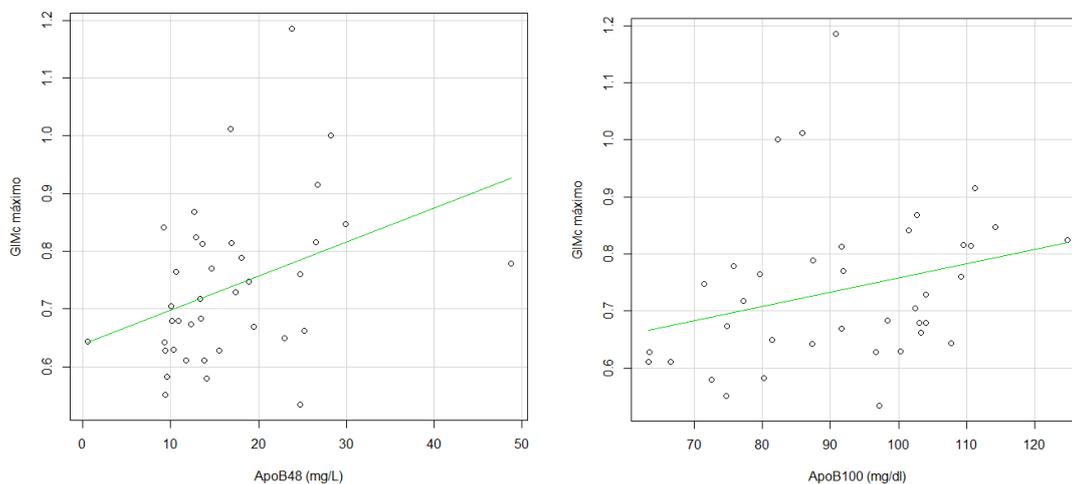
#### 4.7 Relación entre GIMc y diferentes niveles de lipemia postprandiales

A nivel postprandial el GIMc se correlacionó con niveles de TG, índice TG/HDL, niveles de apoB100 y apoB48 (figura 11), LDL, VLDLTG y VLDLcol. No se correlacionó con HDL ni colesterol total.

**Tabla 13 Correlación lineal entre GIMc y lipemia postprandial**

	GIMc máximo	
	r	p- valor
TG (mg/dl)	0,397	0,013
TG/HDL	0,435	0,006
ApoB100 (mg/dl)	0,421	0,008
ApoB48 (mg/L)	0,403	0,012
HDL (mg/dl)	-0,295	0,071
Colesterol total (mg/dl)	0,292	0,075
LDL (mg/dl)	0,336	0,038
VLDLTG (mg/dl)	0,343	0,034
VLDLcol (mg/dl)	0,344	0,034

Abreviaturas: TG: triglicéridos; LDL: lipoproteína de baja densidad, HDL: lipoproteína de alta densidad; apoB100: apolipoproteína B100; VLDLTG: lipoproteína de muy baja densidad con triglicéridos; VLDLcol: lipoproteína de muy baja densidad con colesterol.

**Figura 11 Relación entre apoB48, apoB100 postprandial y GIMc máximo**

## 5. CARACTERÍSTICAS DEL GRUPO DE AR SEGÚN GIMc

Se clasificaron los pacientes en dos grupos en función de tener un GIMc patológico (>p90) o no.

### 5.1 Características basales, antropométricas y comorbilidades de los pacientes con AR según GIMc

Como se ha comentado previamente y se muestra en tabla 9, de los 40 pacientes con AR, 10 (25%) tenían un GIMc patológico. La edad media de ambos grupos era similar, en torno a 55 años. Como puede verse, entre los pacientes con GIMc patológico hubo una menor frecuencia de mujeres ( $p=0,002$ ). No hubo diferencias en cuanto hábito tabáquico ni comorbilidades. En cuanto a datos antropométricos, los pacientes con GIMc patológico tuvieron mayor índice cintura-cadera ( $p=0,048$ ). Ambos grupos cumplían en su mayoría dieta mediterránea y realizaban ejercicio escaso o tenían vida sedentaria. En cuanto a escala de Framingham los pacientes con GIMc patológico tenía una mediana mayor ( $p=0,039$ ).

**Tabla 14 Características basales, antropométricas y comorbilidades de los pacientes con AR según GIM carotídeo**

Variable	AR con GIMc >p90	AR con GIMc ≤p90	p-valor
	n=10	n=30	
Edad en años, media (DE)	55,8 (16,3)	55,9 (9,5)	0,900
Sexo, mujer; n (%)	6 (60,0)	29 (96,7)	<b>0,002</b>
Tabaco actual			0,818
Nunca fumador, n (%)	4 (40,0)	11 (36,7)	
Exfumador, n (%)	4 (40,0)	15 (50,0)	
Fumador activo, n (%)	2 (20,0)	4 (13,3)	
<b>Comorbilidades</b>			
Hipertensión arterial, n (%)	3 (30,0)	7 (23,3)	0,673
Diabetes Mellitus, n (%)	1 (10,0)	1 (3,3)	0,442
Enfermedad cardiovascular, n (%)	0 (0,0)	3 (10,0)	0,298
<b>Características antropométricas</b>			
IMC (Kg/m <sup>2</sup> ), media (DE)	28,3 (5,2)	27,6 (4,8)	0,700
Perímetro cintura, (cm), media (DE)	99,7 (14,7)	93,2 (13,5)	0,212
Perímetro de cadera (cm), media (DE)	108,3 (9,0)	108,0 (9,9)	0,941
Índice cintura-cadera, media (DE)	0,9 (0,1)	0,8 (0,0)	<b>0,048</b>
MET-minuto, mediana (RIC)	247,5 (70,0-618,7)	594,0 (84,0-1064,0)	0,164
MEDAS total, mediana (RIC)	10,0 (8,7-11,0)	10,0 (8,0-11,0)	0,824
Framingham %, mediana (RIC)	4,6 (1,5-13,8)	1,2 (0,6-3,8)	<b>0,039</b>

Abreviaturas: IMC: índice de masa corporal; DE: desviación estándar; RIC: rango intercuartílico; MEDAS: Encuesta validada de adherencia a la dieta mediterránea.

## 5.2 Características clínico-analíticas y tratamiento de la enfermedad según GIMc

Ambos grupos tenían similar tiempo de evolución de la AR. Un 40% en ambos tenían una enfermedad erosiva y un 70 % era FR positivo. En cuanto a niveles de ACPA, los pacientes con GIMc presentaron con mayor frecuencia ACPA positivos y ACPA a título alto (>340) (p= 0,036). No hubo diferencias en cuanto a reactantes de fase aguda ni actividad de la

enfermedad medida por DAS28-VSG, teniendo ambos grupos una media de este último correspondiente a baja actividad de la enfermedad.

**Tabla 15 Características clínico-analíticas de la enfermedad y tratamientos según GIMc**

Variable	AR con GIMc > p90	AR con GIMc ≤ p90	p-valor
	n=10	n=30	
Tiempo de evolución AR, meses, media (DE)	168,1 (67,4)	121,0 (66,7)	0,138
Retraso diagnóstico, meses, mediana (RIC)	9,9 (5,5-18,5)	6,9 (5,3-12,0)	0,414
Erosiones, n (%)	4 (40,0)	12 (40,0)	0,473
FR >10 UI/ml, n (%)	7 (70,0)	21 (70,0)	1,000
ACPA >20 UI/ml, n (%)	8 (80,0)	22 (73,3)	0,473
ACPA elevado >340, n (%)	6 (60,0)	10 (33,3)	<b>0,036</b>
PCR ultrasensible (mg/dl), mediana (RIC)	4,4 (3,2-8,7)	3,8 (2,5-7,5)	0,221
VSG (mm/h), mediana (RIC)	12,0 (7,7-37,2)	15,0 (9,0-26,0)	0,839
DAS28 al protocolo, media (DE)	3,3 (1,2)	3,1 (1,0)	0,644
HAQ, media (DE)	1,2 (0,9)	0,9 (0,8)	0,544
FAME sintético, n (%)	9 (90,0)	22 (73,0)	0,174
Metotrexato, n (%)	5 (50,0)	18 (60,0)	0,580
FAME biológico, n (%)	4 (40,0)	18 (60,0)	0,271
Corticoides, n (%)	6 (60,0)	7 (23,3)	<b>0,032</b>

*Abreviaturas: ACPA: anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado; FR: factor reumatoide. DE: desviación estándar; RIC: rango intercuartílico; DAS28 (Disease Activity Score 28 articulaciones); HAQ (Health Assessment Questionnaire); PCR (proteína C reactiva); VSG (velocidad de sedimentación globular), FAME (Fármaco modificador de la enfermedad)*

En cuanto a tratamiento que se encontraban tomando en el momento del estudio no hubo diferencias en la toma de FAMEs, predominando en ambos el metotrexato, tampoco en el uso de terapias biológicas, pero los pacientes con GIMc patológico tomaban con mayor frecuencia corticoides (p=0,032).

### 5.3 Lipemia preprandial en AR según GIMc

Respecto a la lipemia preprandial, los pacientes con GIMc patológico tenían menores niveles de HDL colesterol ( $p=0,045$ ) y mayores de triglicéridos ( $p=0,014$ ), VLDLTG (0,022) y VLDL colesterol ( $p=0,028$ ) que los pacientes con GIMc normal. Aunque los niveles de apoB100 y apoB48 eran mayores en los pacientes con GIMc patológico, esta diferencia no fue significativa.

**Tabla 16 Perfil lipídico preprandial en AR según GIMc**

Variable	AR con GIMc >p90 n=10	AR con GIMc ≤p90 n=30	p-valor
Colesterol total (mg/dl), media (DE)	220 (34,9)	210,7 (34,8)	0,471
LDL colesterol (mg/dl), media (DE)	135,2 (25,9)	123,4 (29,1)	0,266
HDL colesterol (mg/dl), media (DE)	61,2 (12,3)	69,3 (16,3)	<b>0,045</b>
Triglicéridos (mg/dl), mediana (RIC)	112,0 (82,7-17,6)	77,5 (863,5-107,2)	<b>0,014</b>
QMTG (mg/dl), mediana (RIC)	33,8 (14,2-57,0)	14,1 (9,3-23,2)	0,066
QMcol (mg/dl), mediana (RIC)	12,3 (8,6-16,1)	8,7 (6,0-11,6)	0,089
VLDLTG (mg/dl), mediana (RIC)	24,2 (21,9-39,5)	14,4 (9,8-26,4)	<b>0,022</b>
VLDLcol (mg/dl), mediana (RIC)	5,3 (3,9-9,4)	2,8 (1,9-6,0)	<b>0,028</b>
ApoB48 (mg/L), mediana (RIC)	8,5 (5,9-13,0)	7,7 (5,5- 10,3)	0,186
ApoB total (mg/dl), media (DE)	103,8 (13,4)	93,6 (16,1)	0,141

*Abreviaturas: apoB100: apolipoproteína B100; apoB48: apolipoproteína B48; VLDLTG: lipoproteína de muy baja densidad con triglicéridos; VLDLcol: lipoproteína de muy baja densidad con colesterol; QMTG: quilomicrones triglicéridos; QMcol: quilomicrones-colesterol; LDL: lipoproteína de baja densidad; HDL: lipoproteína de alta densidad.*

### 5.4 Lipemia postprandial en AR según GIMc

Como se puede ver en la tabla 17 resultados similares se obtuvieron en lipemia postprandial, con niveles más altos de TG ( $p=0,033$ ), Quilomicrones de TG (QMTG) (0,045), VLDLTG ( $p= 0,036$ ), VLDLcol ( $p=0,046$ ) en pacientes con GIMc patológico (Figura 12) y niveles más bajos de HDL ( $p=0,042$ ).

**Tabla 17 Perfil lipídico postprandial en AR según GIMc**

Variable	AR con GIMc >p90 n=10	AR con GIMc ≤p90 n=30	p-valor
Colesterol total (mg/dl), media (DE)	211,5 (33,9)	203,9 (37,0)	0,573
LDL colesterol (mg/dl), media (DE)	118,8 (24,6)	113,4 (33,4)	0,647
HDL colesterol (mg/dl), media (DE)	57,6 (11,6)	65,1 (15,9)	<b>0,042</b>
Triglicéridos (mg/dl), mediana (RIC)	195,0 (127,5-285,2)	116,0 (83,5-176,2)	<b>0,033</b>
QMTG (mg/dl), mediana (RIC)	79,1 (25,6-167,1)	32,7 (21,8-54,7)	<b>0,045</b>
QMcol (mg/dl), mediana (RIC)	15,6 (5,7-25,0)	15,3 (7,3-24,5)	0,770
VLDLTG (mg/dl), mediana (RIC)	42,6 (17,3-60,0)	23,1 (13,1-39,7)	<b>0,036</b>
VLDLcol (mg/dl), mediana (RIC)	8,2 (3,7-12,7)	3,9 (2,7-8,9)	<b>0,046</b>
ApoB48 (mg/L), mediana (RIC)	24,3 (15,1-27,1)	13,5 (10,5-18,2)	<b>0,017</b>
ApoB total (mg/dl), media (DE)	98,4 (13,5)	90,4 (15,8)	0,100

*Abreviaturas. GIMc: grosor íntima-media carotídeo, dcho: derecho, izdo: izquierdo; LDL: lipoproteína de baja densidad; HDL: lipoproteína de alta densidad; TG: triglicéridos; apoB100: apolipoproteína B100; apoB48: apolipoproteína B48; VLDLTG: lipoproteína de muy baja densidad con triglicéridos; VLDLcol: lipoproteína de muy baja densidad con colesterol; QMTG: quilomicrones triglicéridos; QMcol: quilomicrones-colesterol.*

La ApoB48 postprandial fue más elevada en pacientes con GIMc patológico (p=0,017).

Como puede verse en la tabla 18, este aumento de lipemia postprandial observado en los pacientes con GIMc patológico no se observó entre controles con GIMc patológico y normal.

**Tabla 18 Perfil lipídico postprandial en controles según GIMc**

Variable	Controles con GIMc >p90 n=9	Controles con GIMc ≤p90 n=31	p-valor
Colesterol total (mg/dl), mediana (RIC)	189,0 (166,5-220,5)	201,5 (167,7-227,0)	0,678
LDL colesterol (mg/dl), mediana (RIC)	108,0 (75,5-131,5)	108,5 (83,0-128,0)	0,638
HDL colesterol (mg/dl), mediana (RIC)	53,0 (46,5-68,5)	58,0 (45,0-66,0)	0,830
Triglicéridos (mg/dl), mediana (RIC)	116,5 (67,7-206,7)	136,0 (97,2-170,0)	0,473
QMTG (mg/dl), mediana (RIC)	51,2 (15,3-78,2)	54,3 (32,4-80,7)	0,473
QMcol (mg/dl), mediana (RIC)	29,1 (5,5-36,8)	14,1 (8,7-32,9)	0,497
VLDLTG (mg/dl), mediana (RIC)	24,2 (11,2-57,1)	25,0 (17,9-38,1)	0,911
VLDLcol (mg/dl), mediana (RIC)	7,1 (4,0-15,6)	7,4 (3,9-10,6)	0,543
ApoB48 (mg/L), mediana (RIC)	14,4 (9,4-15,6)	13,9 (11,7-17,2)	0,274
ApoB total (mg/dl), mediana (RIC)	94,1 (74,0-105,1)	92,9 (76,7-104,0)	0,846

Abreviaturas. GIMc: grosor íntima-media carotídeo, dcho: derecho, izdo: izquierdo; LDL: lipoproteína de baja densidad; HDL: lipoproteína de alta densidad; TG: triglicéridos; apoB100: apolipoproteína B100; apoB48: apolipoproteína B48; VLDLTG: lipoproteína de muy baja densidad con triglicéridos; VLDLcol: lipoproteína de muy baja densidad con colesterol; QMTG: quilomicrones triglicéridos; QMcol: quilomicrones-colesterol.

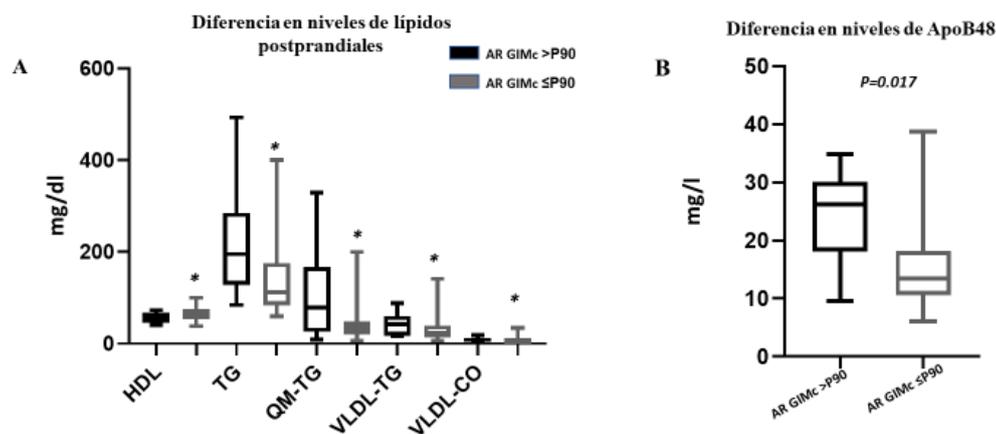
**Figura 12 Diferencias en niveles de lípidos y apoB48 según GIMc en AR**

Figure 12: Nivel postprandial de lípidos entre AR con GIMc > P90 and GIMc ≤ P90. A) Diferencia en niveles de lípidos postprandiales \*Indican diferencias significativas (P-valor ≤ 0.05). B) Diferencia en niveles de ApoB48 postprandiales. Abreviaturas; AR: Artritis reumatoide; GIMc: Grosor íntima-media carotídeo; HDL: Lipoproteína de alta densidad; TG: triglicéridos; QM-TG: quilomicrones-triglicéridos; VLDL-TG: Lipoproteína de muy baja densidad con triglicéridos; VLDL-CO: lipoproteína de muy baja densidad con colesterol.

### 5.5 Incremento de lipemia postprandial en AR según GIMc

Tras el desayuno mixto, el incremento de apoB48 y de QMTG fue significativamente mayor en pacientes con GIMc patológico ( $p=0,002$  y  $p=0,045$ , respectivamente).

**Tabla 19 Incremento lipemia posprandial en AR según GIMc**

Variable	AR con GIMc >p90	AR con GIMc ≤p90	p-valor
	n=10	n=30	
Triglicéridos (mg/dl), mediana (RIC)	73,2 (24,0-134,5)	39,9 (17,2-68,0)	0,122
QMTG, mediana (RIC)	47,4 (14,6-124,1)	21,5 (10,2-37,7)	<b>0,045</b>
VLDLTG, mediana (RIC)	12,9 (6,4-20,7)	8,0 (3,0-16,2)	0,424
ApoB48, mediana (RIC)	12,3 (10,8-14,3)	6,7 (3,4-8,6)	<b>0,002</b>

Abreviaturas: QMTG: quilomicrones de triglicéridos; VLDLTG: lipoproteína de muy baja densidad con triglicéridos; ApoB48: apolipoproteína B48

## 6. CARACTERÍSTICAS DEL GRUPO DE AR SEGÚN GIMc Y SEXO

De los pacientes que tenían GIMc patológico un 60% eran mujeres (n=6).

### 6.1 Lipemia preprandial en mujeres con AR según GIMc

Los resultados de lipemia obtenidos son similares cuando excluimos a los hombres de las comparaciones, a excepción de los valores de HDL. Los pacientes con GIMc patológico no tenían niveles más altos de colesterol HDL.

Como se puede ver en la tabla 20, a nivel preprandial los pacientes con GIMc patológico tenían niveles más altos de triglicéridos ( $p=0,021$ ), niveles más altos de VLDL (triglicéridos) ( $p=0,011$ ) y quilomicrones (triglicéridos) ( $p=0,011$ ) que los pacientes con GIMc no patológico.

**Tabla 20 Perfil lipídico preprandial en mujeres con AR según GIMc**

Variable	AR con GIMc >p90	AR con GIMc ≤p90	p-valor
	n=6	n=29	
Colesterol total (mg/dl), mediana (RIC)	234,5 (212,7-255,7)	212,0 (185,5-227,5)	0,176
LDL colesterol (mg/dl), mediana (RIC)	139,0 (133,0-165,5)	122,0 (103,5-140,5)	0,164
HDL colesterol (mg/dl), mediana (RIC)	66,5 (60,2-78,2)	66,0 (53,5-80,5)	0,749
Triglicéridos (mg/dl), mediana (RIC)	112,0 (83,5-165,7)	74,0 (63,0-105,0)	<b>0,021</b>
QMTG (mg/dl), mediana (RIC)	52,7 (16,6-64,9)	13,8 (8,7-20,9)	<b>0,011</b>
QMcol (mg/dl), mediana (RIC)	13,4 (8,0-23,3)	8,5 (6,0-10,7)	0,093
VLDLTG (mg/dl), mediana (RIC)	27,2 (21,9-42,4)	13,8 (9,7-23,1)	<b>0,011</b>
VLDLcol (mg/dl), mediana (RIC)	5,9 (4,9-10,7)	2,7 (1,9-5,4)	<b>0,014</b>
ApoB48 (mg/L), mediana (RIC)	7,5 (5,5-12,1)	7,0 (6,1-10,2)	0,685
ApoB total (mg/dl), mediana (RIC)	104,0 (98,9-120,8)	94,5 (79,2-105,5)	0,093

Abreviaturas. GIMc: grosor íntima-media carotídeo, dcho: derecho, izdo: izquierdo; LDL: lipoproteína de baja densidad; HDL: lipoproteína de alta densidad; TG: triglicéridos; apoB100: apolipoproteína B100; apoB48: apolipoproteína B48; VLDLTG: lipoproteína de muy baja densidad con triglicéridos; VLDLcol: lipoproteína de muy baja densidad con colesterol; QMTG: quilomicrones triglicéridos; QMcol: quilomicrones-colesterol.

## 6.2 Lipemia postprandial en mujeres con AR según GIMc

Se registraron resultados similares para los lípidos en sangre postprandiales, con niveles más altos de triglicéridos ( $p = 0,042$ ), quilomicrones (triglicéridos) ( $p = 0,052$ ) y VLDLcolesterol ( $p = 0,048$ ) en pacientes con GIMc patológico. Aunque no hubo diferencias preprandiales en las apolipoproteínas, la apoB48 postprandial sí fue mayor en pacientes con GIMc patológico ( $p = 0,046$ ).

**Tabla 21 Perfil lipídico postprandial en mujeres con AR según GIMc**

Variable	AR con GIMc >p90	AR con GIMc ≤p90	p-valor
	n=6	n=29	
Colesterol total (mg/dl), mediana (RIC)	210,0 (195,2-252,5)	200,0 (177,0-228,0)	0,235
LDL colesterol (mg/dl), mediana (RIC)	116,0 (105,7-145,0)	110,0 (94,0-129,5)	0,312
HDL colesterol (mg/dl), mediana (RIC)	62,5 (55,7-72,2)	62,0 (52,5-77,0)	0,783
Triglicéridos (mg/dl), mediana (RIC)	195,0 (125,2-326,5)	111,0 (83,0-163,5)	0,042
QMTG (mg/dl), mediana (RIC)	77,7 (22,9-195,4)	34,2 (21,7-48,9)	<b>0,052</b>
QMcol (mg/dl), mediana (RIC)	15,5 (5,7-33,2)	14,3 (7,2-23,2)	0,782
VLDLTG (mg/dl), mediana (RIC)	37,3 (17,3-60,0)	20,7 (12,9-38,7)	0,098
VLDLcol (mg/dl), mediana (RIC)	8,8 (3,4-12,7)	3,9 (2,6-8,9)	<b>0,048</b>
ApoB48 (mg/L), mediana (RIC)	23,7 (10,0-31,1)	13,4 (10,4-18,4)	<b>0,046</b>
ApoB total (mg/dl), mediana (RIC)	106,3 (89,8-114,0)	91,9 (75,3-103,0)	0,062

Abreviaturas. GIMc: grosor íntima-media carotídeo, dcho: derecho, izdo: izquierdo; LDL: lipoproteína de baja densidad; HDL: lipoproteína de alta densidad; TG: triglicéridos; apoB100: apolipoproteína B100; apoB48: apolipoproteína B48; VLDLTG: lipoproteína de muy baja densidad con triglicéridos; VLDLcol: lipoproteína de muy baja densidad con colesterol; QMTG: quilomicrones triglicéridos; QMcol: quilomicrones-colesterol

### 6.3 Incremento de lipemia postprandial en mujeres con AR según GIMc

Al igual que en el grupo completo de AR, tras el desayuno mixto, el incremento de apoB48 y de QMTG fue significativamente mayor en pacientes mujeres con GIMc patológico (p= 0,032 y p=0,042, respectivamente).

**Tabla 22 Incremento lipemia posprandial en AR según GIMc**

Variable	AR con GIMc >p90	AR con GIMc ≤p90	p-valor
	n=10	n=30	
Triglicéridos (mg/dl), mediana (RIC)	63,7 (16,2-140,0)	35,7 (17,1-61,6)	0,279
QMTG, mediana (RIC)	46,4 (11,0-147,0)	20,0 (10,2-34,7)	<b>0,042</b>
VLDLTG, mediana (RIC)	11,8 (6,4-22,0)	7,0 (3,0-16,3)	0,454
ApoB48, mediana (RIC)	13,0 (6,2-16,4)	6,7 (3,4-8,4)	<b>0,032</b>

Abreviaturas: QMTG: quilomicrones de triglicéridos; VLDLTG: lipoproteína de muy baja densidad con triglicéridos; ApoB48: apolipoproteína B48

## 7. ANÁLISIS MULTIVARIANTE

En la tabla 23, se muestra un análisis multivariante de regresión logística (VD: GIMc patológica) en pacientes con AR. La apoB total y la apoB48 postprandial se asociaron de forma independiente a la presencia de GIMc patológico en pacientes con AR mientras que el sexo femenino fue un factor protector.

**Tabla 23 Regresión logística de características asociadas al GIMc patológico (GIMc p>90) en pacientes con AR.**

Predictor	OR	95% IC	p-valor
Sexo, mujer	0,010	0,000 - 0,381	<b>0,014</b>
ApoB48* Postprandial	1,159	1,021 - 1,315	<b>0,023</b>
ApoB total	1,121	1,109 - 1,259	<b>0,046</b>

Naglekerke  $R^2 = 0,450$

Variables no incluidas en la ecuación: edad, HDL post, TG post, ACPA >340, Framingham, Tabaco, corticoides

\*ApoB48 log-trasformado

Así mismo, se realizó otro modelo alternativo de análisis multivariante de regresión lineal (VD: GIMc) (tabla 24). En este modelo permanece la asociación del valor de GIMc de forma independiente al sexo, apoB total, apoB48 postprandiales y además se asoció con los valores de ACPA a títulos elevados ( $\geq 340$ ).

**Tabla 24 Regresión lineal múltiple de características asociadas al GIMc en pacientes con AR.**

Variable dependiente	Predictor	B	IC 95% para B	Valor p
GIMc	Sexo, mujer	-0,607	-0,431 a -0,151	<b>&lt;0,001</b>
	ApoB48 PP	0,285	0,002 a 0,013	<b>0,002</b>
	ApoB total	0,239	0,001 a 0,005	<b>0,047</b>
	ACPA $\geq 340$	0,258	0,018 a 0,137	<b>0,047</b>

Naglekerke  $R^2 = 0,480$

Variables no incluidas en la ecuación: edad, HDL post, TG post, Framingham, Tabaco y corticoides.



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

## DISCUSIÓN

---



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

## VII. DISCUSIÓN

Los pacientes con AR tienen una mayor morbi-mortalidad cardiovascular (CV) debido a aterosclerosis acelerada (26, 116). Se calcula que la enfermedad aumenta el riesgo de mortalidad CV hasta en un 50% en comparación con la población general (29) y en diferentes estudios se ha comparado el riesgo de ECV con el de pacientes con DM 2 (36-38). A lo largo de los años se han realizado estudios con el fin de ver cuáles son los factores de riesgo cardiovascular, en concreto, en los pacientes con AR, que añadidos a los FRCV clásicos hacen que la mortalidad en estos esté aumentada con respecto al resto de la población sin patología inflamatoria (40-42). Sin embargo, aún no queda del todo claro cuál o cuáles serían los responsables de este aumento del riesgo o si fuera una combinación de ambos.

Entre los FRCV tradicionales, la lipemia ha sido ampliamente estudiada entre estos pacientes (75, 79, 80). Sin embargo, todos los estudios realizados hasta ahora han evaluado los niveles de lípidos en ayunas. La hiperlipidemia postprandial está ganando interés tras la observación de que los triglicéridos postprandiales pueden predecir ECV de una manera similar e incluso mejor que los triglicéridos en ayunas, con la ventaja práctica de que el paciente no necesita ayunar (89, 171, 172). Se ha observado en individuos que no tenían hiperlipoproteinemia preprandial que la existencia de un acúmulo de triglicéridos postprandiales predice mejor la presencia de enfermedad coronaria (97, 121), pudiendo existir un proceso anormal de absorción y transporte de lípidos aumentando la aterogénesis en el periodo postprandial (124, 162).

Aunque la lipemia preprandial ha sido alguna vez estudiada en pacientes con AR, poco sabemos de la lipemia postprandial, del nivel de lipoproteínas y de apolipoproteínas y de su relación con el desarrollo de aterosclerosis subclínica (173). Por esta razón, el objetivo de

este estudio fue evaluar los niveles de lipemia postprandial y en concreto de apoB48 para ver su relación con el desarrollo de aterosclerosis subclínica mediante la medición de GIMc por ecografía en modo B. Para ello, los pacientes y los controles tomaron un desayuno mixto que contenía 50g de diversos tipos de grasas, realizamos medidas de lipemia antes y después del desayuno y evaluamos el GIMc y la presencia de placas de ateroma por ecografía.

### **Factores de riesgo cardiovasculares tradicionales y AR**

En relación con los diferentes factores de riesgo cardiovasculares tradicionales, en general, no encontramos diferencias entre el grupo de pacientes y el grupo control. El diagnóstico de diabetes mellitus o de hipertensión arterial no fue más frecuente en los pacientes con AR que, en los controles, como se había comentado anteriormente en otros estudios (26, 47, 53, 58). Tampoco hubo diferencia en el tabaquismo. Ambos grupos tenían una media de IMC en torno a 27, lo que correspondía con sobrepeso. Solo 10 pacientes en cada grupo tenían obesidad, y ésta, no se relacionó con GIMc, apoyando a los resultados de otros estudios previos donde concluyen que es el bajo peso el que se asocia en estos pacientes al aumento de riesgo cardiovascular y no la obesidad o el sobrepeso (61, 62). En nuestra muestra si encontramos que los pacientes realizaban menos ejercicio físico que los controles, medido mediante METs-minuto, siendo significativa esta diferencia, de manera que los pacientes realizaban ejercicio físico leve o hacían más vida sedentaria y los controles realizaban más actividad física moderada o vigorosa. Esto apoya al estudio de Verhoeven et al donde encuentran que un 37-43% de AR no realizan ejercicio físico moderado- vigoroso según la OMS (63). En cuanto a los niveles de homocisteína, aunque la tendencia era tener niveles más elevados en los pacientes que en controles, no alcanzaba significación estadística y los valores se encontraban dentro del rango de normalidad del laboratorio. Como se ha podido ver en otros estudios que afirman que la homocisteína es un factor de riesgo independiente

para aterosclerosis (65), nuestro estudio también apoya estos hechos ya que encontramos correlación entre los niveles de homocisteína y el GIMc en los pacientes. Y aunque algunos autores habían demostrado que el uso de MTX podía aumentar la homocisteína (45), nuestros pacientes se encontraban todos en tratamiento con ácido fólico y metotrexato, que a su vez se sabe que disminuye sus niveles (46), por lo que no creemos que esta elevación estuviera solo relacionada con el tratamiento.

### **Lipemia preprandial**

Cada vez hay más estudios que muestran que los pacientes con AR activa no tratada, tienen niveles más bajos de colesterol total, LDL colesterol y HDL colesterol (42). Esta asociación paradójica de los lípidos con la AR se ha relacionado con un mayor riesgo de ECV debido a la inflamación existente. De hecho, el control de la inflamación puede aumentar estos valores de lípidos en suero (174). En nuestro estudio no encontramos diferencias en los niveles de colesterol entre pacientes y controles. Si bien, en nuestros pacientes la tendencia era a tener niveles más elevados de colesterol total, cLDL, TG que los controles, aunque no alcanzando significación. Esta tendencia al aumento de los niveles de lípidos concuerda con la idea del descenso de éstos cuando la AR esta activa, ya que más de la mitad de nuestros pacientes se encontraban en remisión o baja actividad. Los niveles de HDL se encontraban más bajos en los pacientes, aunque tampoco de forma significativa, y esto también concuerda con algunos estudios que han relacionado el descenso de HDL con procesos de inflamación aguda o crónica (78, 79).

No encontramos diferencias preprandiales de apoB48 y apoB total entre ambos grupos. No obstante, los niveles de apoB48 de nuestros pacientes [mediana (RIC) 7,4 (6,2-10,5)] eran más elevados que los que otros autores habían encontrado en sujetos sanos que estaban en torno a 2,4 y 5,7 mg / L (108, 171, 175) . Por lo tanto, los pacientes con AR incluidos en

nuestro estudio mostraron niveles anormalmente altos de apoB48 preprandial, pero no lo suficientes como para alcanzar significación estadística con nuestros controles, y estos niveles se correlacionaron con aterosclerosis subclínica medida por GIMc.

Aunque no encontramos diferencias en niveles de apoB48 preprandiales entre pacientes y controles, estos niveles si se correlacionaron con niveles de triglicéridos, colesterol total, cLDL, con el índice aterogénico TG/HDL y correlación inversa con HDL. Esto apoya los resultados del estudio de Burggraaf et al (116) y como ellos, tampoco encontramos relación de apoB48 preprandial con reactantes de fase aguda, FR, ACPA ni actividad de la enfermedad por DAS28-VSG y tampoco con tratamientos ni con enfermedad erosiva, a diferencia de otros autores que si encontraron asociación de apoB con VSG (118) y con PCR (119).

### **Lipemia postprandial**

A pesar de que diferentes autores han sugerido que la aterosclerosis podría ser un fenómeno postprandial (97, 121), no se habían llevado a cabo, hasta ahora, estudios postprandiales en AR. Estos autores hipotetizaron que la aterosclerosis podía estar relacionada con un proceso anormal de absorción y transporte de lípidos y no solo como resultado de unas concentraciones elevadas de LDL en plasma. Así mismo, se piensa que en un periodo postprandial existe un mayor acúmulo de TG, que puede ser mayor en los pacientes con enfermedad coronaria. Por tanto, existiría un proceso de intolerancia a los TG con la imposibilidad de procesar lipoproteínas cargadas de estos TG, lo que aumentaría el riesgo ateroesclerótico (123-125). En nuestro estudio los niveles de TG postprandiales no difirieron entre pacientes y controles, pero si los niveles de apoB48, siendo más elevados en los pacientes. Burggraaf et al. (116) mostraron que los pacientes con AR tenían niveles más altos de apoB48 basal en comparación con los controles, y que esta acumulación de restos

de quilomicrones aterogénicos podría contribuir al riesgo elevado de ECV en estos pacientes. Estos autores tampoco encontraron diferencias en los niveles de triglicéridos entre pacientes y controles, lo que sugiere que la lipólisis de los quilomicrones puede ser normal en los pacientes con AR, y que tal vez la alteración se encuentre en el catabolismo hepático de los remanentes de quilomicrones.

Aunque no había diferencias en los niveles de TG postprandiales, nuestros pacientes tuvieron un incremento mayor tanto de TG, QMTG y VLDLTG tras el desayuno mixto (no significativo) que los controles, igual que el incremento mayor de apoB48 (de forma significativa). Ponte et al (129) encontraron que aquellos pacientes que tras una comida estándar incrementaban los TG en un 75% presentaban de forma aguda una alteración del endotelio medida por flujo con ultrasonido 2D de arteria braquial, independientemente de tener bajo RCV y niveles de LDL normales preprandiales. Por tanto, hallazgos que sustentarían la teoría de que la aterosclerosis se podría acelerar en periodos postprandiales.

Apoyando a nuestros resultados, Rioja Villodres et al (176), encontraron en pacientes con DM2 un aumento mayor postprandial de apoB48 que de TG, y por tanto, habría una mayor cantidad de remanentes de pequeño tamaño cuyo colesterol acumulado durante el período postprandial contribuiría a la formación de placas de ateroma y al aumento de aterosclerosis.

### **Grosor íntimo-medial carotídeo**

Los diferentes estudios publicados sobre GIMc en AR (tabla 1) son, en su mayoría, estudios en los que se compara tanto la presencia de placa de ateroma en carótidas como el GIMc en forma de variable cuantitativa entre pacientes y controles sanos, siendo este último, aún sin placa, un marcador significativo de mayor riesgo de eventos vasculares y predictor significativo de la aparición de placa (134,135). Martínez-Hervás et al (138) fueron los

primeros en establecer un punto de corte para considerar valores de anormalidad en el GIMc de la población española según edad y sexo. Estos autores y otros (137) consideraron en su estudio un valor patológico de GIMc aquel que se encontraba por encima del percentil 75 de los cortes que establecieron, según edad y sexo. En nuestro estudio consideramos un valor de GIMc patológico cuando superaba el percentil 90 de los límites marcados por los anteriores autores porque pensamos que esto marcaría mejor a aquellos pacientes más claramente patológicos en una muestra como la nuestra.

No encontramos diferencias significativas entre el GIMc ni entre número de placas, localización ni bilateralidad de éstas, entre pacientes y controles. Encontramos tan solo 10 pacientes con GIMc patológico y 9 controles, de los 80 individuos incluidos en el estudio. Estos mismos resultados fueron los obtenidos por van Breukelen- van der Stoep et al (149). Sin embargo, otros estudios si encontraron un mayor número de placas de ateroma y un aumento de GIMc en AR en comparación con controles (142, 144, 145).

En nuestro estudio no se observó correlación entre GIMc y reactantes de fase aguda o actividad de la enfermedad medida por DAS28-VSG, en parte creemos que se debe a que más de la mitad de las AR se encontraban en remisión o baja actividad. Este resultado era similar al obtenido por algunos de los autores previamente (148,149) y en contra de otros (150,151). Hannawi et al (177) llevaron a cabo un estudio en 2017 donde encontraron que el ácido úrico podría ser un factor de riesgo cardiovascular no tradicional independiente, encontrando relación entre los niveles de úrico con el GIMc. Sin embargo, en nuestra muestra los pacientes tenían una media de ácido úrico dentro del rango de normalidad y no encontramos esta correlación con el GIMc. Tampoco encontramos diferencias en cuanto al uso de FAMEs o biológicos. Otros autores (152,153,154) si encontraron relación con GIMc y el uso tanto de metotrexato como de terapia biológica. En el caso del metotrexato estos resultados se obtuvieron en relación con el tiempo y con la dosis de exposición al mismo.

Sin embargo, Giles et al (141) aunque si encontró relación de GIMc con terapia biológica (anti-TNF $\alpha$ ), no encontró esta relación con el uso de metotrexato o cualquier otro FAMEs.

En cuanto al uso de corticoides, nuestros hallazgos muestran que el número de pacientes que estaban en tratamiento con estos en el momento del estudio era mayor en el grupo con GIMc patológico que con GIMc no patológico. Esto nos podría hacer pensar que estos pacientes con GIMc patológico podrían tener una enfermedad más grave o activa en ese momento y por ello precisar más corticoides. Sin embargo, no cuantificamos dosis acumulada desde el momento del diagnóstico, tal y como hacen otros autores que encuentran que dosis acumuladas más altas de corticoides aumentan de forma anual el GIMc más que dosis acumuladas más bajas (155). Así mismo, esta variable se eliminó del modelo multivariante, probablemente debido al peso del efecto lipídico. En este sentido, algunos autores también han informado una relación entre corticoides y eventos CV al aumentar el riesgo debido a los efectos nocivos sobre los lípidos, entre otras causas (178, 179).

En cuanto a niveles de lipemia y GIMc, aunque no encontramos diferencias en el colesterol total ni LDL colesterol entre pacientes con GIMc patológico o normal, el valor de TG si fue más elevado y el nivel de HDL fue más bajo en los pacientes con GIMc patológico. En este sentido, hay estudios en los que se ha descrito una relación inversa entre el colesterol HDL y la presencia de placa carotídea pero no con GIMc (180). Esto se trató de explicar por una alteración en la capacidad de HDL para aceptar el colesterol de los macrófagos, que produciría una alteración del transporte inverso del colesterol. En nuestro estudio tampoco encontramos asociación entre en HDL y GIMc patológico ya que salió del modelo multivariante al incluir el sexo, probablemente debido al peso de este factor y al mayor número de hombres con GIMc patológico.

Por otro lado, en nuestro estudio el incremento de lipemia postprandial observado se asoció en pacientes con AR con un GIMc patológico. Al comparar ambos grupos de pacientes, observamos que los pacientes con GIMc patológico mostraron valores postprandiales más altos de triglicéridos, QMTG, VLDTG y apoB48, que los pacientes con GIMc normal. Sin embargo, los valores basales de apoB48, aunque fueron también superiores en los pacientes con GIMc patológico, no alcanzaron la significación estadística. Esto difiere de los hallazgos mostrados en un estudio de lipemia postprandial en pacientes con DM2 (181), donde se observaron niveles de apoB48 más altos en ayunas y postprandiales sólo en el subgrupo con enfermedad arterial periférica subclínica. Nuestros hallazgos postprandiales pueden deberse a que, tal como se ha descrito en otros trabajos, los triglicéridos y apoB48 postprandiales se asocian mejor con la aterosclerosis subclínica en las arterias carótidas (182) y femorales (183). De hecho, en el estudio de Valero et al. se trató de probar si el nivel de apoB48 en ayunas podría ser un marcador sustituto de la lipemia postprandial en la evaluación del riesgo de enfermedad coronaria, y observaron que el nivel apoB48 en ayunas no predecía el riesgo de enfermedad coronaria, a diferencia del postprandial (184). Las diferencias encontradas en apoB48 entre individuos con GIMc patológico y no patológico solo se encontraron en el grupo de pacientes y no en el grupo control, por lo que esta diferencia podría estar más relacionada con la enfermedad en sí y no con otros factores frecuentemente asociados con el nivel de lípidos.

Después de controlar los factores de confusión en un análisis multivariante de regresión logística, la apoB48, la apoB total y el sexo, fueron predictores independientes de GIMc patológico en pacientes con AR. Como hemos visto, existen estudios que ligan apoB48 postprandial con un GIMc patológico. Los quilomicrones postprandiales y sus restos pueden tener un efecto directo sobre el desarrollo de la aterosclerosis e indirecto estimulando la inflamación a través de la activación de leucocitos circulantes y la formación de células

espumosas (109, 185-187). En nuestro estudio, la apoB total también fue un predictor de aterosclerosis subclínica en AR, lo cual era de esperar ya que todas las lipoproteínas aterogénicas llevan apoB100. Como también era de esperar, se encontró en el análisis multivariante que los hombres tenían un mayor riesgo de GIMc patológico en AR. Esto coincide con el estudio de van Breukelen et al. (187). La posible razón es que los estrógenos supriman la progresión de la aterosclerosis y que existan otros factores genéticos y hormonales en hombres que contribuyan a estas diferencias (188).

En el análisis de regresión lineal, pudimos comprobar también que los niveles de apoB48 postprandial y de apoB total, el sexo masculino junto con los ACPA a títulos altos se asoció con GIMc patológico. Esta asociación con los niveles elevados de ACPA ha sido descrito previamente en varios trabajos (189-191). En el estudio de Vázquez-Del Mercado M et al.(191) demostraron una asociación independiente entre los valores de ACPA y GIMc sugiriendo un posible papel de los ACPA en la patogénesis de la aterosclerosis en la AR.

### **Fortalezas**

La principal fortaleza de este estudio radica en que se trata de un estudio novedoso en el campo de las artritis inflamatorias y en concreto de la AR. Existen varios estudios que evalúan el comportamiento de las diferentes apolipoproteínas y lipemia preprandial en pacientes con AR (75, 79, 80). Sin embargo, hasta ahora no se había estudiado la lipemia postprandial en estos pacientes. Diferentes autores a lo largo de los últimos años han indicado en otras enfermedades la fuerte relación de la lipemia postprandial con el riesgo cardiovascular (127, 129, 130), más aún que la propia lipemia preprandial. Esto refuerza la idea de que se puedan controlar analíticamente estos pacientes en estado postprandial, sin necesitar un ayuno de 8 horas para las mediciones.

Además, hemos recogido numerosos factores que podrían estar relacionados con el riesgo cardiovascular en nuestros pacientes: epidemiológicos, comorbilidades, clínicos y analíticos; lo que nos ha permitido estudiar muchos aspectos que pudieran estar asociados con la aterosclerosis subclínica medida por GIMc. Los resultados de este estudio pueden orientar a realizar trabajos más concretos sobre determinados factores en relación con riesgo cardiovascular, así como extender este tipo de estudios al resto de patologías inflamatorias, muchas de ellas con comportamiento similar a la AR, tanto reumáticas como otras enfermedades autoinmunes como la DM.

Por otro lado, reforzamos la idea que otros autores han dado (145, 148, 149, 152, 191) del uso de la ecografía carotídea como método inocuo, rápido y sencillo para valorar la aterosclerosis subclínica en pacientes con enfermedades con riesgo cardiovascular elevado y que se ha relacionado con datos de gravedad propios de la AR como los niveles elevados de ACPA.

### **Limitaciones**

Aunque se trata de un estudio novedoso y con las fortalezas comentadas anteriormente también presenta limitaciones.

En primer lugar, se trata de un estudio trasversal, donde valoramos la presencia de aterosclerosis subclínica en relación con la lipemia postprandial en una cohorte de pacientes con AR y que sería útil para ver aquellos pacientes con mayor riesgo cardiovascular y sobre los que podríamos hacer intervención para disminuir ese riesgo. Sin embargo, serían necesarios estudios longitudinales para saber si esa aterosclerosis subclínica podría en un futuro desembocar en eventos CV. Para ello podrían hacerse estudios prospectivos y ver si a largo plazo desencadena algún evento CV.

En segundo lugar, un aspecto llamativo fue que los valores de GIMc y el número de placas fue similar entre pacientes con AR y controles, a pesar de que en otros estudios se ha mostrado un aumento del GIMc en pacientes con AR en comparación con controles, incluso al inicio de la enfermedad (187). Esto puede deberse a que nuestro tamaño muestral no fuera lo suficientemente grande como para mostrar estas diferencias. Otra razón de este hecho puede deberse a un sesgo de participación, ya que los controles eran sujetos voluntarios y quizás se viera sesgado, participando aquí personas con menos RCV que quisieran conocer su estado cardiovascular. Aunque nuestros controles no eran completamente sanos, pues presentaban algunas comorbilidades comunes a la población general como hipertensión arterial, eran sujetos sin enfermedad inflamatoria, sin dislipemia ni tratamiento con estatinas. Esto podría hacer más comparables a nuestros pacientes respecto a las comorbilidades no ligadas a la propia AR.

El hecho de que los valores de GIMc y el número de placas fuera similar entre pacientes con AR y controles podría deberse también a la actividad inflamatoria relativamente baja de la enfermedad en nuestros pacientes con AR, lo que puede haber tenido un efecto beneficioso sobre el GIMc. Estudios recientes han mostrado un menor riesgo cardiovascular en cohortes de AR en la cual se ha realizado un estrategia de tratamiento treat to target (192). Por último, la lipemia postprandial generalmente se evalúa como un incremento del área bajo la curva para los triglicéridos después de una carga de grasa (193), y nosotros hemos medido apoB48 como medida de lipemia postprandial. A pesar de esto, pensamos que nuestros hallazgos son fiables, porque otros estudios ya han mostrado que la medición de apoB48 tras 4 horas de un desayuno mixto, se correlaciona bien con el área bajo la curva de los triglicéridos después de 8 horas (194).



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

## CONCLUSIONES

---



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

## VIII. CONCLUSIONES

- Los pacientes con AR tienen niveles más elevados de apoB48 postprandial en comparación con controles sin IMID de la misma edad y sexo.
- Estos niveles elevados se asocian con un aumento en el GIMc y por tanto, reflejan la existencia de aterosclerosis subclínica.
- Junto a los niveles de apoB48 postprandial, los niveles de apoB total, el sexo masculino y los niveles de ACPA, son también factores de riesgo asociados con un GIMc patológico en pacientes con AR.
- Aunque usando la escala de Framingham los pacientes con AR no parecen tener más riesgo CV que los controles, unos niveles postprandiales elevados de TG, LDL, colesterol total y apoB48 junto a un descenso de los niveles de HDL y a una menor actividad física, podrían incrementar el riesgo CV en la AR.
- Las características propias de la enfermedad, tales como la positividad del factor reumatoide, PCR, VSG y otros índices de actividad inflamatoria no se relacionaron con un aumento de lipemia postprandial ni con GIMc, pero pensamos que se debe a que la mayoría de los pacientes se encontraban en remisión clínica o baja actividad.



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

## BIBLIOGRAFÍA

---



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

IX. **BIBLIOGRAFÍA**

1. Harris ED. Rheumatoid arthritis. Pathophysiology and implications for therapy. *N Engl J Med.* 1990;322(18):1277-89.
2. Machold KP, Stamm TA, Nell VP, Pflugbeil S, Aletaha D, Steiner G, et al. Very recent onset rheumatoid arthritis: clinical and serological patient characteristics associated with radiographic progression over the first years of disease. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46(2):342-9.
3. Carbonell J, Cobo T, Balsa A, Descalzo MA, Carmona L, Group SS. The incidence of rheumatoid arthritis in Spain: results from a nationwide primary care registry. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47(7):1088-92.
4. Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 American College of Rheumatology criteria: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2006;36(3):182-8.
5. Carmona L, Villaverde V, Hernández-García C, Ballina J, Gabriel R, Laffon A, et al. The prevalence of rheumatoid arthritis in the general population of Spain. *Rheumatology (Oxford).* 2002;41(1):88-95.
6. Seoane-Mato D, Sánchez-Piedra C, Silva-Fernández L, Sivera F, Blanco FJ, Pérez Ruiz F, et al. Prevalence of rheumatic diseases in adult population in Spain (EPISER 2016 study): Aims and methodology. *Reumatol Clin.* 2019;15(2):90-6.
7. Reparón-Schuijt CC, van Esch WJ, van Kooten C, Schellekens GA, de Jong BA, van Venrooij WJ, et al. Secretion of anti-citrulline-containing peptide antibody by B lymphocytes in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2001;44(1):41-7.
8. Klareskog L, Padyukov L, Lorentzen J, Alfredsson L. Mechanisms of disease: Genetic susceptibility and environmental triggers in the development of rheumatoid arthritis. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2006;2(8):425-33.
9. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2016;388(10055):2023-38.
10. Okada Y, Wu D, Trynka G, Raj T, Terao C, Ikari K, et al. Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery. *Nature.* 2014;506(7488):376-81.
11. Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ. The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1987;30(11):1205-13.
12. Alauzet C, Mory F, Carlier JP, Marchandin H, Jumas-Bilak E, Lozniewski A. *Prevotella nanceiensis* sp. nov., isolated from human clinical samples. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2007;57(Pt 10):2216-20.
13. Taneja V. Arthritis susceptibility and the gut microbiome. *FEBS Lett.* 2014;588(22):4244-9.
14. Karlson EW, Deane K. Environmental and gene-environment interactions and risk of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2012;38(2):405-26.
15. Wu X, He B, Liu J, Feng H, Ma Y, Li D, et al. Molecular Insight into Gut Microbiota and Rheumatoid Arthritis. *Int J Mol Sci.* 2016;17(3):431.
16. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(6):960-77.



17. Mitchell DM, Spitz PW, Young DY, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF. Survival, prognosis, and causes of death in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1986;29(6):706-14.
18. Peltomaa R, Paimela L, Kautiainen H, Leirisalo-Repo M. Mortality in patients with rheumatoid arthritis treated actively from the time of diagnosis. *Ann Rheum Dis.* 2002;61(10):889-94.
19. Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB, Cannuscio CC, Mandl LA, Manson JE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation.* 2003;107(9):1303-7.
20. Goodson N, Marks J, Lunt M, Symmons D. Cardiovascular admissions and mortality in an inception cohort of patients with rheumatoid arthritis with onset in the 1980s and 1990s. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(11):1595-601.
21. Jönsson B. Patient access to rheumatoid arthritis treatments. *Eur J Health Econ.* 2008;8 Suppl 2:S35-8.
22. Sihvonen S, Korpela M, Laippala P, Mustonen J, Pasternack A. Death rates and causes of death in patients with rheumatoid arthritis: a population-based study. *Scand J Rheumatol.* 2004;33(4):221-7.
23. Björnådal L, Baecklund E, Yin L, Granath F, Klareskog L, Ekbom A. Decreasing mortality in patients with rheumatoid arthritis: results from a large population based cohort in Sweden, 1964-95. *J Rheumatol.* 2002;29(5):906-12.
24. Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Martin J. Rheumatoid arthritis: a disease associated with accelerated atherogenesis. *Semin Arthritis Rheum.* 2005;35(1):8-17.
25. del Rincón ID, Williams K, Stern MP, Freeman GL, Escalante A. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum.* 2001;44(12):2737-45.
26. van Breukelen-van der Stoep DF, Klop B, van Zeben D, Hazes JM, Castro Cabezas Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: how to lower the risk? *Atherosclerosis.* 2013;231(1):163-72.
27. Naranjo A, Sokka T, Descalzo MA, Calvo-Alén J, Hørslev-Petersen K, Luukkainen RK, et al. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the QUEST-RA study. *Arthritis Res Ther.* 2008;10(2):R30.
28. Graf J, Scherzer R, Grunfeld C, Imboden J. Levels of C-reactive protein associated with high and very high cardiovascular risk are prevalent in patients with rheumatoid arthritis. *PLoS One.* 2009;4(7):e6242.
29. Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, Dijkmans BA, Nicola P, Kvien TK, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(2):325-31.
30. Crowson CS, Gabriel SE. Towards improving cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis: the need for accurate risk assessment. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(5):719-21.
31. Gossec L, Salejan F, Nataf H, Nguyen M, Gaud-Listrat V, Hudry C, et al. Challenges of cardiovascular risk assessment in the routine rheumatology outpatient setting: an observational study of 110 rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013;65(5):712-7.
32. Mostaza JM, Pintó X, Armario P, Masana L, Ascaso JF, Valdivielso P, et al. Standards for global cardiovascular risk management arteriosclerosis. *Clin Investig Arterioscler.* 2019;31 Suppl 1:1-43.

33. Badimon L. New challenges in the etiopathogenesis of atherothrombosis. *Cerebrovasc Dis.* 2001;11 Suppl 1:80-4.
34. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999;340(2):115-26.
35. Madamanchi NR, Vendrov A, Runge MS. Oxidative stress and vascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25(1):29-38.
36. Peters MJ, van Halm VP, Voskuyl AE, Smulders YM, Boers M, Lems WF, et al. Does rheumatoid arthritis equal diabetes mellitus as an independent risk factor for cardiovascular disease? A prospective study. *Arthritis Rheum.* 2009;61(11):1571-9.
37. Lindhardtsen J, Ahlehoff O, Gislason GH, Madsen OR, Olesen JB, Torp-Pedersen C, et al. The risk of myocardial infarction in rheumatoid arthritis and diabetes mellitus: a Danish nationwide cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(6):929-34.
38. van Halm VP, Peters MJ, Voskuyl AE, Boers M, Lems WF, Visser M, et al. Rheumatoid arthritis versus diabetes as a risk factor for cardiovascular disease: a cross-sectional study, the CARRE Investigation. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(9):1395-400.
39. Boyer JF, Gourraud PA, Cantagrel A, Davignon JL, Constantin A. Traditional cardiovascular risk factors in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Joint Bone Spine.* 2011;78(2):179-83.
40. Dessein PH, Joffe BI, Veller MG, Stevens BA, Tobias M, Reddi K, et al. Traditional and nontraditional cardiovascular risk factors are associated with atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2005;32(3):435-42.
41. Ku IA, Imboden JB, Hsue PY, Ganz P. Rheumatoid arthritis: model of systemic inflammation driving atherosclerosis. *Circ J.* 2009;73(6):977-85.
42. Choy E, Sattar N. Interpreting lipid levels in the context of high-grade inflammatory states with a focus on rheumatoid arthritis: a challenge to conventional cardiovascular risk actions. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(4):460-9.
43. Steiner G, Urowitz MB. Lipid profiles in patients with rheumatoid arthritis: mechanisms and the impact of treatment. *Semin Arthritis Rheum.* 2009;38(5):372-81.
44. Peters MJ, Vis M, van Halm VP, Wolbink GJ, Voskuyl AE, Lems WF, et al. Changes in lipid profile during infliximab and corticosteroid treatment in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(7):958-61.
45. Landewé RB, van den Borne BE, Breedveld FC, Dijkmans BA. Methotrexate effects in patients with rheumatoid arthritis with cardiovascular comorbidity. *Lancet.* 2000;355(9215):1616-7.
46. Slot O. Changes in plasma homocysteine in arthritis patients starting treatment with low-dose methotrexate subsequently supplemented with folic acid. *Scand J Rheumatol.* 2001;30(5):305-7.
47. Erb N, Pace AV, Douglas KM, Banks MJ, Kitas GD. Risk assessment for coronary heart disease in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Scand J Rheumatol.* 2004;33(5):293-9.
48. Sihvonen S, Korpela M, Mustila A, Mustonen J. The predictive value of rheumatoid factor isotypes, anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, and antineutrophil cytoplasmic antibodies for mortality in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2005;32(11):2089-94.
49. Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Lopez-Diaz MJ, Piñeiro A, Garcia-Porrúa C, Miranda-Filloo JA, et al. HLA-DRB1 and persistent chronic



- inflammation contribute to cardiovascular events and cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007;57(1):125-32.
50. Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Testa A, Revuelta J, Garcia-Porrúa C, Gonzalez-Gay MA. Increased prevalence of severe subclinical atherosclerotic findings in long-term treated rheumatoid arthritis patients without clinically evident atherosclerotic disease. *Medicine (Baltimore).* 2003;82(6):407-13.
  51. Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Piñeiro A, Garcia-Porrúa C, Testa A, Llorca J. High-grade C-reactive protein elevation correlates with accelerated atherogenesis in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2005;32(7):1219-23.
  52. 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(8):952-5.
  53. Mikuls TR, Hughes LB, Westfall AO, Holers VM, Parrish L, van der Heijde D, et al. Cigarette smoking, disease severity and autoantibody expression in African Americans with recent-onset rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(11):1529-34.
  54. La Montagna G, Cacciapuoti F, Buono R, Manzella D, Mennillo GA, Arciello A, et al. Insulin resistance is an independent risk factor for atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Diab Vasc Dis Res.* 2007;4(2):130-5.
  55. Dessein PH, Joffe BI. Insulin resistance and impaired beta cell function in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006;54(9):2765-75.
  56. Manrique-Arija S, Ureña I, Valdivielso P, Rioja J, Jiménez-Núñez FG, Irigoyen MV, et al. Insulin resistance and levels of adipokines in patients with untreated early rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2016;35(1):43-53.
  57. Dessein PH, Tobias M, Veller MG. Metabolic syndrome and subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2006;33(12):2425-32.
  58. Klarenbeek NB, van der Kooij SM, Huizinga TJ, Goekoop-Ruiterman YP, Hulsmans HM, van Krugten MV, et al. Blood pressure changes in patients with recent-onset rheumatoid arthritis treated with four different treatment strategies: a post hoc analysis from the BeSt trial. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(7):1342-5.
  59. Camafort M, Coca A. Hypertension and analgesic intake: light and shade on an old problem. *Rev Esp Cardiol.* 2010;63(3):265-7.
  60. Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation.* 2006;113(6):898-918.
  61. Wolfe F, Michaud K. Effect of body mass index on mortality and clinical status in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64(10):1471-9.
  62. Kremers HM, Nicola PJ, Crowson CS, Ballman KV, Gabriel SE. Prognostic importance of low body mass index in relation to cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2004;50(11):3450-7.
  63. Verhoeven F, Tordi N, Prati C, Demougeot C, Mougin F, Wendling D. Physical activity in patients with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine.* 2016;83(3):265-70.
  64. Hörnberg K, Pomeroy J, Sandberg C, Södergren A, Ångström L, Sundström B, et al. Physical activity in rheumatoid arthritis: relationship to cardiovascular risk

- factors, subclinical atherosclerosis, and disease activity. *Scand J Rheumatol*. 2020;49(2):112-21.
65. Faeh D, Chiolero A, Paccaud F. Homocysteine as a risk factor for cardiovascular disease: should we (still) worry about? *Swiss Med Wkly*. 2006;136(47-48):745-56.
  66. Wilhelmsen L, Svärdsudd K, Korsan-Bengtson K, Larsson B, Welin L, Tibblin G. Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1984;311(8):501-5.
  67. Qizilbash N, Jones L, Warlow C, Mann J. Fibrinogen and lipid concentrations as risk factors for transient ischaemic attacks and minor ischaemic strokes. *BMJ*. 1991;303(6803):605-9.
  68. Colas JL, Montalescot G, Tribouilloy C. [Fibrinogen: a cardiovascular risk factor]. *Presse Med*. 2000;29(34):1862-6.
  69. Feng D, Lindpaintner K, Larson MG, O'Donnell CJ, Lipinska I, Sutherland PA, et al. Platelet glycoprotein IIIa Pl(a) polymorphism, fibrinogen, and platelet aggregability: The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2001;104(2):140-4.
  70. Smith EB, Keen GA, Grant A, Stirk C. Fate of fibrinogen in human arterial intima. *Arteriosclerosis*. 1990;10(2):263-75.
  71. McEntegart A, Capell HA, Creran D, Rumley A, Woodward M, Lowe GD. Cardiovascular risk factors, including thrombotic variables, in a population with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2001;40(6):640-4.
  72. Goodson NJ, Symmons DP, Scott DG, Bunn D, Lunt M, Silman AJ. Baseline levels of C-reactive protein and prediction of death from cardiovascular disease in patients with inflammatory polyarthritis: a ten-year followup study of a primary care-based inception cohort. *Arthritis Rheum*. 2005;52(8):2293-9.
  73. Vaudo G, Marchesi S, Gerli R, Allegrucci R, Giordano A, Siepi D, et al. Endothelial dysfunction in young patients with rheumatoid arthritis and low disease activity. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(1):31-5.
  74. Gonzalez A, Maradit Kremers H, Crowson CS, Ballman KV, Roger VL, Jacobsen SJ, et al. Do cardiovascular risk factors confer the same risk for cardiovascular outcomes in rheumatoid arthritis patients as in non-rheumatoid arthritis patients? *Ann Rheum Dis*. 2008;67(1):64-9.
  75. Semb AG, Kvien TK, Aastveit AH, Jungner I, Pedersen TR, Walldius G, et al. Lipids, myocardial infarction and ischaemic stroke in patients with rheumatoid arthritis in the Apolipoprotein-related Mortality RISK (AMORIS) Study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(11):1996-2001.
  76. György Kerekes 1 Rheumatoid Arthritis and Metabolic Syndrome. In: Michael T Nurmohamed 2 MAG-G, Ildikó Seres 4 , György Paragh 4 , Zsófia Kardos 5 , Zsuzsa Baráth 5 , László Tamási 5 , Pál Soltész 1 , Zoltán Szekanecz 6, editor. 2014.
  77. Toms TE, Panoulas VF, Douglas KM, Griffiths H, Sattar N, Smith JP, et al. Statin use in rheumatoid arthritis in relation to actual cardiovascular risk: evidence for substantial undertreatment of lipid-associated cardiovascular risk? *Ann Rheum Dis*. 2010;69(4):683-8.
  78. Green A, Dobias SB, Walters DJ, Brasier AR. Tumor necrosis factor increases the rate of lipolysis in primary cultures of adipocytes without altering levels of hormone-sensitive lipase. *Endocrinology*. 1994;134(6):2581-8.
  79. Souza SC, Yamamoto MT, Franciosa MD, Lien P, Greenberg AS. BRL 49653 blocks the lipolytic actions of tumor necrosis factor-alpha: a potential new

- insulin-sensitizing mechanism for thiazolidinediones. *Diabetes*. 1998;47(4):691-5.
80. Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Vazquez-Rodriguez TR, Miranda-Filloo JA, Llorca J. Insulin resistance in rheumatoid arthritis: the impact of the anti-TNF-alpha therapy. *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1193:153-9.
  81. Errico TL, Chen X, Martin Campos JM, Julve J, Escolà-Gil JC, Blanco-Vaca F. [Basic mechanisms: structure, function and metabolism of plasma lipoproteins]. *Clin Investig Arterioscler*. 2013;25(2):98-103.
  82. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, Andreotti F, Borén J, Catapano AL, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J*. 2011;32(11):1345-61.
  83. Johansen CT, Kathiresan S, Hegele RA. Genetic determinants of plasma triglycerides. *J Lipid Res*. 2011;52(2):189-206.
  84. Zilversmit DB. Atherogenic nature of triglycerides, postprandial lipidemia, and triglyceride-rich remnant lipoproteins. *Clin Chem*. 1995;41(1):153-8.
  85. Calandra S, Tarugi P, Speedy HE, Dean AF, Bertolini S, Shoulders CC. Mechanisms and genetic determinants regulating sterol absorption, circulating LDL levels, and sterol elimination: implications for classification and disease risk. *J Lipid Res*. 2011;52(11):1885-926.
  86. Rosenson RS, Brewer HB, Davidson WS, Fayad ZA, Fuster V, Goldstein J, et al. Cholesterol efflux and atheroprotection: advancing the concept of reverse cholesterol transport. *Circulation*. 2012;125(15):1905-19.
  87. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, Borén J, Andreotti F, Watts GF, et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J*. 2010;31(23):2844-53.
  88. Langlois MR, Chapman MJ, Cobbaert C, Mora S, Remaley AT, Ros E, et al. Quantifying Atherogenic Lipoproteins: Current and Future Challenges in the Era of Personalized Medicine and Very Low Concentrations of LDL Cholesterol. A Consensus Statement from EAS and EFLM. *Clin Chem*. 2018;64(7):1006-33.
  89. Bansal S, Buring JE, Rifai N, Mora S, Sacks FM, Ridker PM. Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. *JAMA*. 2007;298(3):309-16.
  90. Brunzell JD. Clinical practice. Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2007;357(10):1009-17.
  91. Silveira A. Postprandial triglycerides and blood coagulation. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2001;109(4):S527-32.
  92. Norata GD, Grigore L, Raselli S, Redaelli L, Hamsten A, Maggi F, et al. Postprandial endothelial dysfunction in hypertriglyceridemic subjects: molecular mechanisms and gene expression studies. *Atherosclerosis*. 2007;193(2):321-7.
  93. Rasmussen JG, Eschen RB, Aardestrup IV, Dethlefsen C, Griffin BA, Schmidt EB. Flow-mediated vasodilatation: variation and interrelationships with plasma lipids and lipoproteins. *Scand J Clin Lab Invest*. 2009;69(1):156-60.
  94. McNamara JR, Jenner JL, Li Z, Wilson PW, Schaefer EJ. Change in LDL particle size is associated with change in plasma triglyceride concentration. *Arterioscler Thromb*. 1992;12(11):1284-90.
  95. Blackburn P, Côté M, Lamarche B, Couillard C, Pascot A, Tremblay A, et al. Impact of postprandial variation in triglyceridemia on low-density lipoprotein particle size. *Metabolism*. 2003;52(11):1379-86.



96. Olofsson SO, Borèn J. Apolipoprotein B: a clinically important apolipoprotein which assembles atherogenic lipoproteins and promotes the development of atherosclerosis. *J Intern Med.* 2005;258(5):395-410.
97. Zilversmit DB. Atherogenesis: a postprandial phenomenon. *Circulation.* 1979;60(3):473-85.
98. Austin MA, King MC, Vranizan KM, Krauss RM. Atherogenic lipoprotein phenotype. A proposed genetic marker for coronary heart disease risk. *Circulation.* 1990;82(2):495-506.
99. Fruchart JC, Davignon J, Hermans MP, Al-Rubeaan K, Amarencu P, Assmann G, et al. Residual macrovascular risk in 2013: what have we learned? *Cardiovasc Diabetol.* 2014;13:26.
100. Ridker PM. LDL cholesterol: controversies and future therapeutic directions. *Lancet.* 2014;384(9943):607-17.
101. Nordestgaard BG, Varbo A. Triglycerides and cardiovascular disease. *Lancet.* 2014;384(9943):626-35.
102. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020;41(1):111-88.
103. Ference BA, Kastelein JJP, Catapano AL. Lipids and Lipoproteins in 2020. *JAMA.* 2020.
104. Sniderman AD, Williams K, Contois JH, Monroe HM, McQueen MJ, de Graaf J, et al. A meta-analysis of low-density lipoprotein cholesterol, non-high-density lipoprotein cholesterol, and apolipoprotein B as markers of cardiovascular risk. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2011;4(3):337-45.
105. Sandhu PK, MUSAAD SM, Remaley AT, Buehler SS, Strider S, Derzon JH, et al. Lipoprotein Biomarkers and Risk of Cardiovascular Disease: A Laboratory Medicine Best Practices (LMBP) Systematic Review. *J Appl Lab Med.* 2016;1(2):214-29.
106. Skålen K, Gustafsson M, Rydberg EK, Hultén LM, Wiklund O, Innerarity TL, et al. Subendothelial retention of atherogenic lipoproteins in early atherosclerosis. *Nature.* 2002;417(6890):750-4.
107. Phillips ML, Pullinger C, Kroes I, Kroes J, Hardman DA, Chen G, et al. A single copy of apolipoprotein B-48 is present on the human chylomicron remnant. *J Lipid Res.* 1997;38(6):1170-7.
108. Masuda D, Sugimoto T, Tsujii K, Inagaki M, Nakatani K, Yuasa-Kawase M, et al. Correlation of fasting serum apolipoprotein B-48 with coronary artery disease prevalence. *Eur J Clin Invest.* 2012;42(9):992-9.
109. Alipour A, Valdivielso P, Elte JW, Janssen HW, Rioja J, van der Meulen N, et al. Exploring the value of apoB48 as a marker for atherosclerosis in clinical practice. *Eur J Clin Invest.* 2012;42(7):702-8.
110. Nakano T, Nakajima K, Niimi M, Fujita MQ, Nakajima Y, Takeichi S, et al. Detection of apolipoproteins B-48 and B-100 carrying particles in lipoprotein fractions extracted from human aortic atherosclerotic plaques in sudden cardiac death cases. *Clin Chim Acta.* 2008;390(1-2):38-43.
111. Pal S, Semorine K, Watts GF, Mamo J. Identification of lipoproteins of intestinal origin in human atherosclerotic plaque. *Clin Chem Lab Med.* 2003;41(6):792-5.
112. Vazquez-Figueroa JG. Abstract 16886: First Quantification of Intestinal-apoB48 and Hepatic-apoB100 Particles in Human Atherosclerotic Plaque by Dual Immunofluorescence Staining. In: Rinehart S, AM, TT, TM, MK, AP, et al., editors. 23 Mar 2018 *Circulation.* 2010;122:A16886.

113. Walldius G, Jungner I, Holme I, Aastveit AH, Kolar W, Steiner E. High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): a prospective study. *Lancet*. 2001;358(9298):2026-33.
114. Ridker PM, Rifai N, Cook NR, Bradwin G, Buring JE. Non-HDL cholesterol, apolipoproteins A-I and B100, standard lipid measures, lipid ratios, and CRP as risk factors for cardiovascular disease in women. *JAMA*. 2005;294(3):326-33.
115. Shai I, Rimm EB, Hankinson SE, Curhan G, Manson JE, Rifai N, et al. Multivariate assessment of lipid parameters as predictors of coronary heart disease among postmenopausal women: potential implications for clinical guidelines. *Circulation*. 2004;110(18):2824-30.
116. Burggraaf B, van Breukelen-van der Stoep DF, van Zeben J, van der Meulen N, van de Geijn GM, Liem A, et al. Evidence for increased chylomicron remnants in rheumatoid arthritis. *Eur J Clin Invest*. 2018;48(2).
117. Duez H, Lamarche B, Uffelman KD, Valero R, Cohn JS, Lewis GF. Hyperinsulinemia is associated with increased production rate of intestinal apolipoprotein B-48-containing lipoproteins in humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26(6):1357-63.
118. Bergström U, Jovinge S, Persson J, Jacobsson LTH, Turesson C. Effects of Treatment with Adalimumab on Blood Lipid Levels and Atherosclerosis in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Curr Ther Res Clin Exp*. 2018;89:1-6.
119. Öhman M, Öhman ML, Wållberg-Jonsson S. The apoB/apoA1 ratio predicts future cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2014;43(4):259-64.
120. Zegarra-Mondragón S, López-González R, Martín-Martínez MA, García-Gómez C, Sánchez-Alonso F, González-Juanatey C, et al. Association of apolipoprotein B/apolipoprotein A1 ratio and cardiovascular events in rheumatoid arthritis: results of the CARMA study. *Clin Exp Rheumatol*. 2019.
121. Patsch JR, Miesenböck G, Hopferwieser T, Mühlberger V, Knapp E, Dunn JK, et al. Relation of triglyceride metabolism and coronary artery disease. Studies in the postprandial state. *Arterioscler Thromb*. 1992;12(11):1336-45.
122. Ridker PM. Fasting versus nonfasting triglycerides and the prediction of cardiovascular risk: do we need to revisit the oral triglyceride tolerance test? *Clin Chem*. 2008;54(1):11-3.
123. Kolovou GD, Anagnostopoulou KK, Daskalopoulou SS, Mikhailidis DP, Cokkinos DV. Clinical relevance of postprandial lipaemia. *Curr Med Chem*. 2005;12(17):1931-45.
124. Stalenhoef AF, de Graaf J. Association of fasting and nonfasting serum triglycerides with cardiovascular disease and the role of remnant-like lipoproteins and small dense LDL. *Curr Opin Lipidol*. 2008;19(4):355-61.
125. Troyo-Barriga P. [Obesity and dyslipidemias]. *Gac Med Mex*. 2004;140 Suppl 2:S49-58.
126. Mora S, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. Fasting compared with nonfasting lipids and apolipoproteins for predicting incident cardiovascular events. *Circulation*. 2008;118(10):993-1001.
127. Groot PH, van Stiphout WA, Krauss XH, Jansen H, van Tol A, van Ramshorst E, et al. Postprandial lipoprotein metabolism in normolipidemic men with and without coronary artery disease. *Arterioscler Thromb*. 1991;11(3):653-62.
128. Sharrett AR, Heiss G, Chambless LE, Boerwinkle E, Coady SA, Folsom AR, et al. Metabolic and lifestyle determinants of postprandial lipemia differ from those

- of fasting triglycerides: The Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;21(2):275-81.
129. C. P. Endothelial function in response to oral lipids and postprandial lipemia. In: Sanchez O MR, Isea-P J, Feijoo J, Gomez-M J., editor. *World Congress of Cardiology*, Buenos Aires, Argentina, May 18-21, 2008: Poster P657.2008.
  130. Kannel WB, Vasan RS. Triglycerides as vascular risk factors: new epidemiologic insights. *Curr Opin Cardiol.* 2009;24(4):345-50.
  131. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts): Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur J Prev Cardiol.* 2016;23(11):NP1-NP96.
  132. Valdivielso P, Mancera-Romero J, Sánchez-Chaparro MA. Vascular risk, diabetes and the ankle-brachial index. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64(8):729; author reply -30.
  133. Hecht HS, Cronin P, Blaha MJ, Budoff MJ, Kazerooni EA, Narula J, et al. 2016 SCCT/STR guidelines for coronary artery calcium scoring of noncontrast noncardiac chest CT scans: A report of the Society of Cardiovascular Computed Tomography and Society of Thoracic Radiology. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2017;11(1):74-84.
  134. Lorenz MW, von Kegler S, Steinmetz H, Markus HS, Sitzer M. Carotid intima-media thickening indicates a higher vascular risk across a wide age range: prospective data from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). *Stroke.* 2006;37(1):87-92.
  135. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovasc Dis.* 2012;34(4):290-6.
  136. Ebrahim S, Papacosta O, Whincup P, Wannamethee G, Walker M, Nicolaidis AN, et al. Carotid plaque, intima media thickness, cardiovascular risk factors, and prevalent cardiovascular disease in men and women: the British Regional Heart Study. *Stroke.* 1999;30(4):841-50.
  137. Zureik M, Ducimetière P, Touboul PJ, Courbon D, Bonithon-Kopp C, Berr C, et al. Common carotid intima-media thickness predicts occurrence of carotid atherosclerotic plaques: longitudinal results from the Aging Vascular Study (EVA) study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20(6):1622-9.
  138. Sergio Martínez-Hervasa SIB-I, M. Antonia Priegoa,e, Jose T. Reala,b,c,e, Rafael Carmenab,c,e, Juan F. Ascasoab,c,e. Grosor íntima-media carotídeo y frecuencia de placas de ateroma en población española sin factores de riesgo cardiovascular. 2012 [Available from: <https://www.myendnoteweb.com/EndNoteWeb.html>.
  139. Aminbakhsh A, Mancini GB. Carotid intima-media thickness measurements: what defines an abnormality? A systematic review. *Clin Invest Med.* 1999;22(4):149-57.

140. Chambless LE, Folsom AR, Davis V, Sharrett R, Heiss G, Sorlie P, et al. Risk factors for progression of common carotid atherosclerosis: the Atherosclerosis Risk in Communities Study, 1987-1998. *Am J Epidemiol.* 2002;155(1):38-47.
141. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *Blood Press.* 2018;27(6):314-40.
142. Del Porto F, Laganà B, Lai S, Nofroni I, Tinti F, Vitale M, et al. Response to anti-tumour necrosis factor alpha blockade is associated with reduction of carotid intima-media thickness in patients with active rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46(7):1111-5.
143. Giles JT, Post WS, Blumenthal RS, Polak J, Petri M, Gelber AC, et al. Longitudinal predictors of progression of carotid atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2011;63(11):3216-25.
144. Ciftci O, Yilmaz S, Topcu S, Caliskan M, Gullu H, Erdogan D, et al. Impaired coronary microvascular function and increased intima-media thickness in rheumatoid arthritis. *Atherosclerosis.* 2008;198(2):332-7.
145. Gonzalez-Juanatey C, Testa A, Garcia-Castelo A, Garcia-Porrúa C, Llorca J, Ollier WE, et al. Echocardiographic and Doppler findings in long-term treated rheumatoid arthritis patients without clinically evident cardiovascular disease. *Semin Arthritis Rheum.* 2004;33(4):231-8.
146. Kobayashi H, Giles JT, Polak JF, Blumenthal RS, Leffell MS, Szklo M, et al. Increased prevalence of carotid artery atherosclerosis in rheumatoid arthritis is artery-specific. *J Rheumatol.* 2010;37(4):730-9.
147. Roman MJ, Moeller E, Davis A, Paget SA, Crow MK, Lockshin MD, et al. Preclinical carotid atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med.* 2006;144(4):249-56.
148. Evans MR, Escalante A, Battafarano DF, Freeman GL, O'Leary DH, del Rincón I. Carotid atherosclerosis predicts incident acute coronary syndromes in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2011;63(5):1211-20.
149. Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Martín J, Gonzalez-Gay MA. Carotid intima-media thickness predicts the development of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2009;38(5):366-71.
150. Semb AG, Rollefstad S, Provan SA, Kvien TK, Strandén E, Olsen IC, et al. Carotid plaque characteristics and disease activity in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2013;40(4):359-68.
151. van Breukelen-van der Stoep DF, van Zeben D, Klop B, van de Geijn GJ, Janssen HJ, Hazes MJ, et al. Association of Cardiovascular Risk Factors with Carotid Intima Media Thickness in Patients with Rheumatoid Arthritis with Low Disease Activity Compared to Controls: A Cross-Sectional Study. *PLoS One.* 2015;10(10):e0140844.
152. Del Rincón I, Williams K, Stern MP, Freeman GL, O'Leary DH, Escalante A. Association between carotid atherosclerosis and markers of inflammation in rheumatoid arthritis patients and healthy subjects. *Arthritis Rheum.* 2003;48(7):1833-40.
153. Vázquez-Del Mercado M, Nuñez-Atahualpa L, Figueroa-Sánchez M, Gómez-Bañuelos E, Rocha-Muñoz AD, Martín-Márquez BT, et al. Serum levels of anticyclic citrullinated peptide antibodies, interleukin-6, tumor necrosis factor- $\alpha$ , and C-reactive protein are associated with increased carotid intima-media

- thickness: a cross-sectional analysis of a cohort of rheumatoid arthritis patients without cardiovascular risk factors. *Biomed Res Int.* 2015;2015:342649.
154. Ristić GG, Lepić T, Glisić B, Stanisavljević D, Vojvodić D, Petronijević M, et al. Rheumatoid arthritis is an independent risk factor for increased carotid intima-media thickness: impact of anti-inflammatory treatment. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49(6):1076-81.
  155. Kisiel B, Kruszewski R, Juszkiewicz A, Raczkiwicz A, Bachta A, Tlustochowicz M, et al. Methotrexate, Cyclosporine A, and Biologics Protect against Atherosclerosis in Rheumatoid Arthritis. *J Immunol Res.* 2015;2015:759610.
  156. Kim HJ, Kim MJ, Lee CK, Hong YH. Effects of Methotrexate on Carotid Intima-media Thickness in Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Korean Med Sci.* 2015;30(11):1589-96.
  157. Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Garcia-Porrúa C, Martín J, Gonzalez-Gay MA. Effect of anti-tumor necrosis factor alpha therapy on the progression of subclinical atherosclerosis in severe rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006;55(1):150-3.
  158. Kumeda Y, Inaba M, Goto H, Nagata M, Henmi Y, Furumitsu Y, et al. Increased thickness of the arterial intima-media detected by ultrasonography in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2002;46(6):1489-97.
  159. Wällberg-Jonsson S, Ohman M, Rantapää-Dahlqvist S. Which factors are related to the presence of atherosclerosis in rheumatoid arthritis? *Scand J Rheumatol.* 2004;33(6):373-9.
  160. van Wijk JP, Halkes CJ, Erkelens DW, Castro Cabezas M. Fasting and daylong triglycerides in obesity with and without type 2 diabetes. *Metabolism.* 2003;52(8):1043-9.
  161. van Oostrom AJ, Alipour A, Plokker TW, Sniderman AD, Cabezas MC. The metabolic syndrome in relation to complement component 3 and postprandial lipemia in patients from an outpatient lipid clinic and healthy volunteers. *Atherosclerosis.* 2007;190(1):167-73.
  162. Kolovou GD, Anagnostopoulou KK, Pavlidis AN, Salpea KD, Iraklianiou SA, Tsarpalis K, et al. Postprandial lipemia in men with metabolic syndrome, hypertensives and healthy subjects. *Lipids Health Dis.* 2005;4:21.
  163. Couillard C, Bergeron N, Pascot A, Alméras N, Bergeron J, Tremblay A, et al. Evidence for impaired lipolysis in abdominally obese men: postprandial study of apolipoprotein B-48- and B-100-containing lipoproteins. *Am J Clin Nutr.* 2002;76(2):311-8.
  164. Hyson D, Rutledge JC, Berglund L. Postprandial lipemia and cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep.* 2003;5(6):437-44.
  165. Wilhelm MG, Cooper AD. Induction of atherosclerosis by human chylomicron remnants: a hypothesis. *J Atheroscler Thromb.* 2003;10(3):132-9.
  166. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010;62(9):2569-81.
  167. Stein JH, Korcarz CE, Post WS. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: summary and discussion of the American Society of Echocardiography consensus statement. *Prev Cardiol.* 2009;12(1):34-8.

168. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. [ESH/ESC 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension]. *Rev Esp Cardiol.* 2007;60(9):968.e1-94.
169. Davidson MB. Correction to the 2010 report on the diagnosis and classification of diabetes. *Diabetes Care.* 2010;33(4):e57.
170. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation.* 1998;97(18):1837-47.
171. Masuda D, Nishida M, Arai T, Hanada H, Yoshida H, Yamauchi-Takahara K, et al. Reference interval for the apolipoprotein B-48 concentration in healthy Japanese individuals. *J Atheroscler Thromb.* 2014;21(6):618-27.
172. JP vW, CJ H, DW E, M CC. Fasting and Daylong Triglycerides in Obesity With and Without Type 2 Diabetes. *Metabolism: clinical and experimental.* 2003;52(8).
173. Strang AC, Bisoendial RJ, Kootte RS, Schulte DM, Dallinga-Thie GM, Levels JH, et al. Pro-atherogenic lipid changes and decreased hepatic LDL receptor expression by tocilizumab in rheumatoid arthritis. *Atherosclerosis.* 2013;229(1):174-81.
174. G S, MB U. Lipid Profiles in Patients With Rheumatoid Arthritis: Mechanisms and the Impact of Treatment. *Seminars in arthritis and rheumatism.* 2009;38(5).
175. Sakai N, Uchida Y, Ohashi K, Hibuse T, Saika Y, Tomari Y, et al. Measurement of fasting serum apoB-48 levels in normolipidemic and hyperlipidemic subjects by ELISA. *J Lipid Res.* 2003;44(6):1256-62.
176. Rioja Villodres J, jose.rioja@uma.es, del Pino Ruiz Molina Y, Valdivielso P, José Ariza M, Sánchez Chaparro MÁ, et al. Respuesta posprandial de la apolipoproteína B-48 y del perfil lipídico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis.* 2008:145-50.
177. Hannawi S, AlSalmi I, Moller I, Naredo E. Uric acid is independent cardiovascular risk factor, as manifested by increased carotid intima-media thickness in rheumatoid arthritis patients. *Clin Rheumatol.* 2017;36(8):1897-902.
178. Roubille C, Richer V, Starnino T, McCourt C, McFarlane A, Fleming P, et al. The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(3):480-9.
179. Panoulas VF, Douglas KM, Stavropoulos-Kalinoglou A, Metsios GS, Nightingale P, Kita MD, et al. Long-term exposure to medium-dose glucocorticoid therapy associates with hypertension in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47(1):72-5.
180. Tejera-Segura B, Macia-Diaz M, Machado JD, de Vera-Gonzalez A, Garcia-Dopico JA, Olmos JM, et al. HDL cholesterol efflux capacity in rheumatoid arthritis patients: contributing factors and relationship with subclinical atherosclerosis. *Arthritis Res Ther.* 2017;19(1):113.
181. Valdivielso P, Puerta S, Rioja J, Alonso I, Ariza MJ, Sanchez-Chaparro MA, et al. Postprandial apolipoprotein B48 is associated with asymptomatic peripheral arterial disease: a study in patients with type 2 diabetes and controls. *Clin Chim Acta.* 2010;411(5-6):433-7.

182. Teno S, Uto Y, Nagashima H, Endoh Y, Iwamoto Y, Omori Y, et al. Association of postprandial hypertriglyceridemia and carotid intima-media thickness in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2000;23(9):1401-6.
183. Valdivielso P, Hidalgo A, Rioja J, Aguilar I, Ariza MJ, Gonzalez-Alegre T, et al. Smoking and postprandial triglycerides are associated with vascular disease in patients with type 2 diabetes. *Atherosclerosis*. 2007;194(2):391-6.
184. Valero R, Lorec AM, Paganelli F, Beliard S, Atlan C, Lairon D, et al. Fasting apoprotein B-48 level and coronary artery disease in a population without frank fasting hypertriglyceridemia. *Metabolism*. 2005;54(11):1442-7.
185. de Vries MA, Klop B, Alipour A, van de Geijn GJ, Prinzen L, Liem AH, et al. In vivo evidence for chylomicrons as mediators of postprandial inflammation. *Atherosclerosis*. 2015;243(2):540-5.
186. Valdivielso P, Ramirez-Bollero J, Perez-Lopez C. Peripheral arterial disease, type 2 diabetes and postprandial lipidaemia: Is there a link? *World J Diabetes*. 2014;5(5):577-85.
187. van Breukelen—van der Stoep DF, van Zeben D, Klop B, van de Geijn GJM, Janssen HJW, Hazes M, et al. Association of Cardiovascular Risk Factors with Carotid Intima Media Thickness in Patients with Rheumatoid Arthritis with Low Disease Activity Compared to Controls: A Cross-Sectional Study. *PLoS One*. 102015.
188. Tan TY, Lu CH, Lin TK, Liou CW, Chuang YC, Schminke U. Factors associated with gender difference in the intima-media thickness of the common carotid artery. *Clin Radiol*. 2009;64(11):1097-103.
189. Spinelli FR, Pecani A, Ciciarello F, Colasanti T, Di Franco M, Miranda F, et al. Association between antibodies to carbamylated proteins and subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis patients. *BMC Musculoskelet Disord*. 2017;18(1):214.
190. Gerli R, Bocci EB, Sherer Y, Vaudo G, Moscatelli S, Shoenfeld Y. Association of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies with subclinical atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. 2008.
191. Vázquez-Del Mercado M, Nuñez-Atahualpa L, Figueroa-Sánchez M, Gómez-Bañuelos E, Rocha-Muñoz AD, Martín-Márquez BT, et al. Serum Levels of Anticyclic Citrullinated Peptide Antibodies, Interleukin-6, Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ , and C-Reactive Protein Are Associated with Increased Carotid Intima-Media Thickness: A Cross-Sectional Analysis of a Cohort of Rheumatoid Arthritis Patients without Cardiovascular Risk Factors. *Biomed Res Int*. 2015;2015.
192. Provan SA, Lillegraven S, Sexton J, Angel K, Austad C, Haavardsholm EA, et al. Trends in all-cause and cardiovascular mortality in patients with incident rheumatoid arthritis: a 20-year follow-up matched case-cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(3):505-12.
193. Su JW, Nzekwu MM, Cabezas MC, Redgrave T, Proctor SD. Methods to assess impaired post-prandial metabolism and the impact for early detection of cardiovascular disease risk. *Eur J Clin Invest*. 2009;39(9):741-54.
194. Karamanos BG, Thanopoulou AC, Roussi-Penesi DP. Maximal post-prandial triglyceride increase reflects post-prandial hypertriglyceridaemia and is associated with the insulin resistance syndrome. *Diabet Med*. 2001;18(1):32-9.



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

## ANEXOS

---



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

## X. ANEXOS

### *ANEXO 1: Consentimiento informado*

#### **Estudio de la lipemia postprandial y grosor íntimo-medial carotídeo en pacientes con Artritis Reumatoide.**

Quisiéramos solicitar su colaboración para participar en este proyecto de investigación que tiene como objetivo estudiar algunos de los mecanismos que influyen en que los pacientes con artritis reumatoide tengan más riesgo de sufrir trastornos metabólicos y riesgo un accidente cardiovascular (por ejemplo, infarto de miocardio, angina de pecho, trombosis cerebral, etc.) que otras personas. Para averiguar esto le haremos unas cuantas preguntas, analizaremos su sangre, le daremos un desayuno y le realizaremos una ecografía carotídea.

#### **En qué consiste su participación**

Las personas que acepten participar y firmen el consentimiento informado permitirán a los investigadores recoger: datos sociodemográficos (lugar y fecha de nacimiento, estado civil, domicilio, teléfono de contacto...), datos de la historia clínica (sobre el comienzo y la evolución de la enfermedad así como los síntomas y su gravedad, el impacto de la enfermedad sobre su vida actual y su situación socio-laboral), se les extraerá una muestra de sangre, se le dará un desayuno de la cafetería del hospital. Posteriormente procederemos a realizar una analítica postprandial y una ecografía carotídea.

La muestra de sangre será en parte procesada en los laboratorios de la Universidad de Málaga, pero los datos serán debidamente desvinculados de su identidad. El equipo investigador garantiza que en todo momento se aplicaran las leyes y normativas referentes a los aspectos éticos y de protección de datos de carácter personal.

### **Garantía de participación voluntaria**

La participación es estrictamente VOLUNTARIA. Los participantes pueden retirar su participación en cualquier momento. La atención médica que recibe no se verá afectada por su decisión de participar o no en el proyecto.

### **Beneficios y riesgos de participar en este estudio**

El beneficio de este estudio es profundizar en el conocimiento de la artritis reumatoide de modo que podamos prevenir mejor el riesgo de accidentes cardiovasculares. Sin embargo, no se espera que los resultados a corto plazo de este proyecto aporten demasiado beneficio individual a los participantes, pero sí se espera que los resultados ayuden en un futuro a pacientes con la misma enfermedad que tiene usted o la de otras personas. Los riesgos de la extracción de sangre son mínimos, sin embargo, pueden aparecer leves molestias en la zona del pinchazo, como dolor o sangrado. Los riesgos de la realización de una ecografía carotídea también son mínimos y el tiempo es de corta duración.

### **Aspectos éticos**

Este estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación del Hospital Regional Universitario de Málaga. Los resultados producirán exclusivamente beneficios científicos.

### **Confidencialidad**

Todos los datos recogidos en este proyecto serán registrados de forma anónima, siguiendo estrictamente las leyes y normas de protección de datos en vigor (Ley 41/2002 de 14 de noviembre; Ley 15/1999 de 15 de diciembre).

Los investigadores de cada centro se responsabilizan de que en todo momento se mantenga la confidencialidad respecto a la identificación del participante, tanto en los datos clínicos

como en las muestras de sangre. El nombre y los datos que permiten identificar al paciente solo constan en su historia clínica.

Puede Ud. realizar cualquier pregunta o duda en relación al estudio. Los investigadores del estudio están a su disposición para contestarlas, ahora y a lo largo de todo el estudio.

### **CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO**

Don/Dña.....

**Declara haber sido informado/a sobre el proyecto:**

**Evaluación de la resistencia a la insulina y de las moléculas implicadas en su patogenia en pacientes con artritis reumatoide de comienzo reciente.**

- Que tiene por objetivo tomar una muestra de sangre de pacientes con enfermedades reumáticas o a personas sanas, para buscar los genes que determinan la predisposición a sufrir accidentes cardiovasculares.
- Que he sido informado convenientemente de las condiciones de mi participación. He tenido la oportunidad de hacer las preguntas que me han parecido y comprendo los riesgos y beneficios que se desprenden del estudio. Sé cómo ponerme en contacto con los investigadores del estudio si lo preciso.
- Que mi participación es totalmente voluntaria y puedo retirarme del estudio en cualquier momento y sin dar explicaciones. Accedo a someterme a la extracción de sangre, a someterme a una ecografía carotídea y a aportar la información necesaria al médico o al personal del equipo de investigación, cuando se me solicite.

- Que he recibido una copia del formulario de información al paciente y consentimiento informado a fin de que obre en mi poder.

Nombre del participante:.....

Firma del participante: .....

Fecha: .....

Nombre del investigador:.....

Firma: .....

Fecha.....

**ANEXO 2: Hoja de recogida de datos de la artritis**



Servicio Andaluz de Salud  
CONSEJERÍA DE SALUD

**Hospital Civil**  
Hospital Regional Universitario de Málaga

**Servicio de Reumatología**

**Unidad de Artritis**

Hoja de seguimiento de la AR

Fecha de nacimiento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

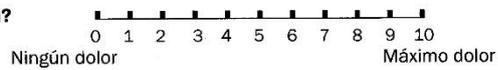
Nombre:
Apellido 1:
Apellido 2:
NUHSA:
Nº Hº Cº

**FAME (dosis):** \_\_\_\_\_ **PREDNISONA (dosis equivalente):** \_\_\_\_\_ **mg/d**

**1. ¿Cómo se encuentra su artritis hoy en comparación con la última visita?**

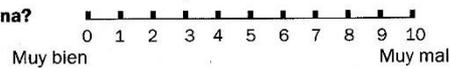
- Mucho mejor     Algo mejor     Igual     Algo peor     Mucho peor

**2. ¿Cuánto dolor ha notado durante la última semana?**



**3. En general,**

**¿Cómo se ha encontrado su artritis durante la última semana?**



**4. Desde la última visita ¿Ha sufrido alguna infección?**

- No     ¿Cuál? \_\_\_\_\_  
 Sí     Necesitó antibióticos  
 Necesito ingreso hospitalario

**5. Acerca de su tratamiento:**

- ¿Se olvida alguna vez de tomar los medicamentos? .....  Sí     No  
 ¿Toma las medicinas a las horas indicadas? .....  Sí     No  
 ¿Cuándo se encuentra mejor deja de tomar la medicación? .....  Sí     No  
 ¿Si alguna vez le sientan mal los medicamentos deja de tomarlos? .....  Sí     No

**6. Desde la última visita usted ha tenido (marque lo que proceda)**

- |  |   |   |
|--|---|---|
| <input type="checkbox"/> Fiebre                      | <input type="checkbox"/> Tos                      | <input type="checkbox"/> Deposiciones negras/con sangre |
| <input type="checkbox"/> Pérdida de peso             | <input type="checkbox"/> Dificultad para respirar | <input type="checkbox"/> Diarreas                       |
| <input type="checkbox"/> Sequedad de ojos o boca     | <input type="checkbox"/> Dolor de estómago        | <input type="checkbox"/> Ha cambiado el tratamiento     |
| <input type="checkbox"/> Un nuevo síntoma importante | <input type="checkbox"/> Náuseas, vómitos         | <input type="checkbox"/> Un nuevo efecto secundario     |

**DOLOROSAS**

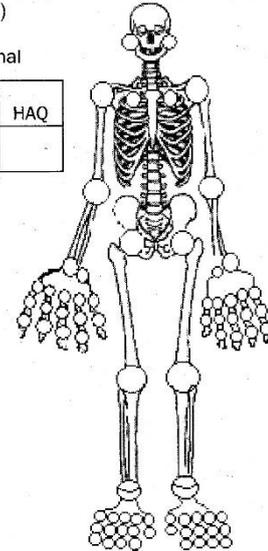
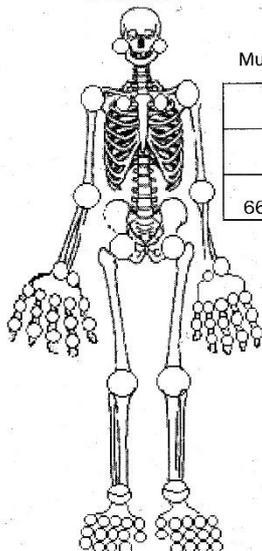
**INFLAMADAS**

Evaluación Global de la Enfermedad por el Médico (0-100)

Muy bien    0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10    Muy mal

	NAD	NAI	Rigid	VSG	PCR	FR	PCC	DAS28	HAQ
28									
66-68									

**Revisión:**



HCU\_SEG\_ARTRITIS



**ANEXO 3: Hoja de recogida de HAQ**

<b>*Durante la última semana ¿ha sido usted capaz de...</b>		Sin dificultad	Con alguna dificultad	Con mucha dificultad	Incapaz de hacerlo	
	1) Vestirse solo, incluyendo abrocharse los botones y atarse los cordones de los zapatos?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	0 0.000
	2) Enjabonarse la cabeza?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1 0.125
	3) Levantarse de una silla sin brazos?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	2 0.250
	4) Acostarse y levantarse de la cama?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	3 0.375
Comer	5) Cortar un filete de carne?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	4 0.500
	6) Abrir un cartón de leche nuevo?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	5 0.625
	7) Servirse la bebida?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	6 0.750
Caminar	8) Caminar fuera de casa por un terreno llano?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	7 0.850
	9) Subir cinco escalones?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	8 1.000
Higiene	10) Lavarse y secarse todo el cuerpo?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	9 1.125
	11) Sentarse y levantarse del retrete?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	10 1.250
	12) Ducharse?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	11 1.375
Alcanzar	13) Coger un paquete de azúcar de 1 kg de una estantería colocada por encima de su cabeza?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	12 1.500
	14) Agacharse y coger ropa del suelo?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	13 1.625
Prensión	15) Abrir la puerta de un coche?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	14 1.750
	16) Abrir tarros cerrados que ya antes habían sido abiertos?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	15 1.875
	17) Abrir y cerrar grifos?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	16 2.000
Otras	18) Hacer los recados y las compras?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	17 2.125
	19) Entrar y salir de un coche?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	18 2.250
	20) Hacer tareas de casa como barrer o lavar los platos?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	19 2.375
Señale para qué actividades necesita la ayuda de otra persona:						20 2.500
<input type="checkbox"/> Vestirse asearse <input type="checkbox"/> Levantarse <input type="checkbox"/> Comer <input type="checkbox"/> Caminar, pasear <input type="checkbox"/> Higiene personal <input type="checkbox"/> Alcanzar <input type="checkbox"/> Abrir y cerrar cosas <input type="checkbox"/> Recados y tareas de casa						21 2.625
Señale si utiliza alguno de estos utensilios habitualmente:						22 2.750
<input type="checkbox"/> Cubiertos de mango ancho <input type="checkbox"/> Bastón, muletas, andador o silla de ruedas <input type="checkbox"/> Asiento o barra especial para el baño <input type="checkbox"/> Asiento para el retrete <input type="checkbox"/> Abridor para tarros previamente abiertos						23 2.875
						24 3.000

Málaga a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

FIRMA:

**ANEXO 4: Cuaderno de recogida de datos antropométricos y comorbilidades****CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS**

<b>Fecha de la visita</b>		d	d	m	m	a	a	a	a
---------------------------	--	---	---	---	---	---	---	---	---

**NUHSA** \_\_\_\_\_

**Nombre y apellidos** \_\_\_\_\_

**Fecha de nacimiento:**

**Sexo:**  **Hombre**  **Mujer**

**Raza**  **Caucásica**  **No caucásica**

**Peso:**    **Kg**

**Talla:**    **cm**

**Tensión Arterial**    /

**Índice de masa corporal [IMC = peso (Kg) ÷ talla (m)<sup>2</sup>]**

**Perímetro abdominal**  **cm**

**Perímetro caderas**  **cm**

**Índice Cintura-cadera**  **cm**

**Tabaco**  **fumador activo**  **exfumador**  **nunca**

**DM**  **SI**  **NO**

**HTA**  **SI**  **NO**

**Dislipemia**  **SI**  **NO**

**A Familiares de enfermedad coronaria** (familiar en 1º grado con infarto de miocardio (IAM) o ictus < 55 años en varones y <60 años en mujeres):

**SI**  **NO**

**Enfermedad cardiovascular:** antecedentes de IAM (confirmado por electrocardiograma y elevación de CK), angor (insuficiencia coronaria demostrada por ergometría), claudicación intermitente (arteriosclerosis periférica por doppler o angiografía) o ictus isquémico (confirmado por TAC o RMN).

**SI**  **NO**

## ANEXO 5: Cuestionario internacional de actividad física (IPAQ)



JUNTA DE ANDALUCÍA  
CONSEJERÍA DE SALUD

Imprimir formulario
Enviar por correo electrónico

**PROMOCIÓN  
DE LA  
SALUD  
EN EL  
LUGAR  
DE TRABAJO**

VERSIÓN PARA LOS USUARIOS/AS DE LA EMPRESA

### CUESTIONARIO INTERNACIONAL DE ACTIVIDAD FÍSICA (IPAQ)

Nos interesa conocer el tipo de actividad física que usted realiza en su vida cotidiana. Las preguntas se referirán al tiempo que destinó a estar activo/a en los últimos 7 días. Le informamos que este cuestionario es totalmente anónimo.

Muchas gracias por su colaboración

1.- Durante los últimos 7 días, ¿en cuántos realizo actividades físicas intensas tales como levantar pesos pesados, cavar, ejercicios hacer aeróbicos o andar rápido en bicicleta?	
Días por semana (indique el número)	
Ninguna actividad física intensa (pase a la pregunta 3)	<input type="checkbox"/>
2.- Habitualmente, ¿cuánto tiempo en total dedicó a una actividad física intensa en uno de esos días?	
Indique cuántas horas por día	
Indique cuántos minutos por día	
No sabe/no está seguro	<input type="checkbox"/>
3.- Durante los últimos 7 días, ¿en cuántos días hizo actividades físicas moderadas tales como transportar pesos livianos, o andar en bicicleta a velocidad regular? No incluya caminar	
Días por semana (indique el número)	
Ninguna actividad física moderada (pase a la pregunta 5)	<input type="checkbox"/>
4.- Habitualmente, ¿cuánto tiempo en total dedicó a una actividad física moderada en uno de esos días?	
Indique cuántas horas por día	
Indique cuántos minutos por día	
No sabe/no está seguro	<input type="checkbox"/>
5.- Durante los últimos 7 días, ¿en cuántos días caminó por lo menos 10 minutos seguidos?	
Días por semana (indique el número)	
Ninguna caminata (pase a la pregunta 7)	<input type="checkbox"/>
6.- Habitualmente, ¿cuánto tiempo en total dedicó a caminar en uno de esos días?	
Indique cuántas horas por día	
Indique cuántos minutos por día	
No sabe/no está seguro	<input type="checkbox"/>
7.- Durante los últimos 7 días, ¿cuánto tiempo pasó sentado durante un día hábil?	
Indique cuántas horas por día	
Indique cuántos minutos por día	
No sabe/no está seguro	<input type="checkbox"/>



**PROMOCIÓN  
DE SALUD  
EN EL  
LUGAR  
DE TRABAJO**

**VALOR DEL TEST:**

1. Caminatas:  $3'3 \text{ MET} \times \text{minutos de caminata} \times \text{días por semana}$  (Ej.  $3'3 \times 30 \text{ minutos} \times 5 \text{ días} = 495 \text{ MET}$ )
2. Actividad Física Moderada:  $4 \text{ MET} \times \text{minutos} \times \text{días por semana}$
3. Actividad Física Vigorosa:  $8 \text{ MET} \times \text{minutos} \times \text{días por semana}$

A continuación sume los tres valores obtenidos:

**Total = caminata + actividad física moderada + actividad física vigorosa**

**CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN:**

- Actividad Física Moderada:
  1. 3 o más días de actividad física vigorosa por lo menos 20 minutos por día.
  2. 5 o más días de actividad física moderada y/o caminata al menos 30 minutos por día.
  3. 5 o más días de cualquiera de las combinaciones de caminata, actividad física moderada o vigorosa logrando como mínimo un total de 600 MET\*.
- Actividad Física Vigorosa:
  1. Actividad Física Vigorosa por lo menos 3 días por semana logrando un total de al menos 1500 MET\*.
  2. 7 días de cualquier combinación de caminata, con actividad física moderada y/o actividad física vigorosa, logrando un total de al menos 3000 MET\*.

\* Unidad de medida del test.

RESULTADO: NIVEL DE ACTIVIDAD ( señale el que proceda)

NIVEL ALTO	<input type="checkbox"/>
NIVEL MODERADO	<input type="checkbox"/>
NIVEL BAJO O INACTIVO	<input type="checkbox"/>

Para finalizar, le vamos a pedir que registre algunos datos de interés estadístico:

SEXO: Hombre  Mujer

EDAD:

EMPRESA/INSTITUCIÓN:

CENTRO DE TRABAJO:

POBLACIÓN:

PROFESIÓN:

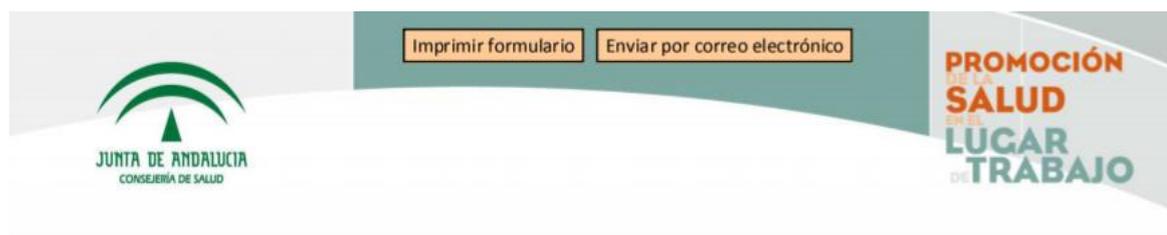
CATEGORÍA PROFESIONAL:

DEPARTAMENTO EN EL QUE TRABAJA:

Los resultados se tratarán de forma global y se mantendrá el anonimato en las publicaciones que puedan derivarse de este cuestionario.

La transmisión de datos se hará con las medidas de seguridad adecuadas en cumplimiento de la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal y el Real Decreto 994/99.

## ANEXO 6: Cuestionario de adherencia a la dieta mediterránea



### CUESTIONARIO DE ADHERENCIA A LA DIETA MEDITERRÁNEA

Nos interesa conocer sus hábitos de alimentación, por ello necesitamos que responda a algunas cuestiones relacionadas con su dieta. Le informamos que este cuestionario es totalmente anónimo.

Muchas gracias por su colaboración

Nº	Pregunta	Modo de valoración	Puntos
1	¿Usa usted el aceite de oliva principalmente para cocinar?	Si =1 punto	<input type="checkbox"/>
2	¿Cuánto aceite de oliva consume en total al día (incluyendo el usado para freír, el de las comidas fuera de casa, las ensaladas, etc.)?	Dos o más cucharadas =1 punto	<input type="checkbox"/>
3	¿Cuántas raciones de verdura u hortalizas consume al día (las guarniciones acompañamientos contabilizan como ½ ración)?	Dos o más al día (al menos una de ellas en ensaladas o crudas)= 1 punto	<input type="checkbox"/>
4	¿Cuántas piezas de fruta (incluyendo zumo natural) consume al día?	Tres o más al día= 1 punto	<input type="checkbox"/>
5	¿Cuántas raciones de carnes rojas, hamburguesas, salchichas o embutidos consume al día (una ración equivale a 100-150 gr.)?	Menos de una al día= 1 punto	<input type="checkbox"/>
6	¿Cuántas raciones de mantequilla, margarina o nata consume al día (porción individual equivale a 12 gr)?	Menos de una al día= 1 punto	<input type="checkbox"/>
7	¿Cuántas bebidas carbonatadas y/o azucaradas (refrescos, colas, tónicas, bitter) consume al día?	Menos de una al día= 1 punto	<input type="checkbox"/>
8	¿Bebe vino? ¿Cuánto consume a la semana?	Tres o más vasos por semana= 1 punto	<input type="checkbox"/>
9	¿Cuántas raciones de legumbres consume a la semana (una ración o plato equivale a 150 gr)?	Tres o más por semana= 1 punto	<input type="checkbox"/>
10	¿Cuántas raciones de pescado o mariscos consume a la semana (un plato, pieza o ración equivale a 100-150 gr de pescado ó 4-5 piezas de marisco)?	Tres o más por semana= 1 punto	<input type="checkbox"/>
11	¿Cuántas veces consume repostería comercial (no casera) como galletas, flanes, dulces o pasteles a la semana?	Menos de tres por semana= 1 punto	<input type="checkbox"/>
12	¿Cuántas veces consume frutos secos a la semana (una ración equivale a 30 gr)?	Una o más por semana= 1 punto	<input type="checkbox"/>
13	¿Consume preferentemente carne de pollo, pavo o conejo en vez de ternera, cerdo, hamburguesas o salchichas (carne de pollo: una pieza o ración equivale a 100- 150 gr)?	Si= 1 punto	<input type="checkbox"/>
14	¿Cuántas veces a la semana consume los vegetales cocinados, la pasta, el arroz u otros platos aderezados con una salsa de tomate, ajo, cebolla o puerro elaborada a fuego lento con aceite de oliva (sofrito)?	Dos o más por semana= 1 punto	<input type="checkbox"/>
Resultado final, puntuación total			<input type="checkbox"/>

PUNTUACIÓN TOTAL:  
 < 9 baja adherencia  
 ≥ 9 buena adherencia



PROMOCIÓN  
DE LA  
SALUD  
EN EL  
LUGAR  
DE TRABAJO

Para finalizar, le vamos a pedir que registre algunos datos de interés estadístico:

SEXO: Hombre  Mujer

EDAD:

EMPRESA/INSTITUCIÓN:

CENTRO DE TRABAJO:

POBLACIÓN:

PROFESIÓN:

CATEGORÍA PROFESIONAL:

DEPARTAMENTO EN EL QUE TRABAJA:

**Muchas gracias por su colaboración.**

Los resultados se tratarán de forma global y se mantendrá el anonimato de los participantes en las publicaciones que puedan derivarse de este cuestionario.  
La transmisión de datos se hará con las medidas de seguridad adecuadas en cumplimiento de la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal y el Real Decreto 994/99.



**ANEXO 7: Aprobación del CEIC**

Servicio Andaluz de Salud  
CONSEJERÍA DE SALUD

Comité de Ética de la Investigación Provincial de Málaga

Dra. Dña. Gloria Luque Fernández, Secretaria del CEI Provincial de Málaga

CERTIFICA:

Que en la sesión de CEI de fecha: 28/03/2019 ha evaluado la propuesta de D/Dña.: Natalia Mena Vázquez, referido al Proyecto de Investigación: "Estudio de la lipemia postprandial y grosor íntimo-medial en pacientes con Artritis

Este Comité lo considera ética y metodológicamente correcto.

La composición del CEI en esta sesión es la siguiente:

- |   |   |
|---|---|
| Dra. Ana Alonso Torres (UGC Neurociencias)                      | Dra. Leonor Ruíz Sicilia (UGC Salud Mental)                 |
| Dra. Encarnación Blanco Reina (Farmacología Clínica)            | Dr. José M. Trigo Pérez (UGC Oncología)                     |
| Dr. José C. Fernández García (UGC Endocrinología y Nutrición)   | Dra. M <sup>a</sup> Angeles Gertrudis Díez (Médico Familia) |
| Dra. Marta Camacho Caro (UGC Ginecología)                       | Dr. Francisco J. Mérida de la Torre (Laboratorio)           |
| Dra. Paloma Campo Mozo (UGC Alegria)                            |   |
| Dr. Victor Navas López (UGC Pediatría)                          |   |
| Dr. Antonio E. Guzmán Guzmán (UGC Farmacia Hospitalaria)        |   |
| Dr. José Leiva Fernández (Médico Familia)                       |   |
| Dña. Carmen López Gálvez del Postigo (Miembro Lego)             |   |
| Dr. Antonio López Téllez (Médico de Familia)                    |   |
| Dra. Gloria Luque Fernández (Investigación)                     |   |
| Dra. M <sup>a</sup> Mercedes Márquez Castilla (Médico Familia)  |   |
| Dra. Cristobalina Mayorga Mayorga (Laboratorio)                 |   |
| Dra. Eva Mingot Castellanos (UGC Hematología)                   |   |
| D. Ramón Porras Sánchez (RRHH-Abogado)                          |   |
| Dra. M <sup>a</sup> Angeles Rosado Souvirón (UGC Farmacia)      |   |
| Dr. Rafael Carvia Ponsaille (Anatomía Patológica)               |   |
| Dra. M <sup>a</sup> Carmen Vela Márquez (Farmacéutica Distrito) |   |

Lo que firmo en Málaga, a 4 de abril de 2019

Fdo.: Dra. Gloria Luque Fernández  
Secretaria del CEI

***ANEXO 8: Actividad científica que avala la tesis doctoral***

**Publicaciones a revistas**

Título: Postprandial apolipoprotein B48 is associated with subclinical atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis

Autores: Natalia Mena-Vázquez; **Marta Rojas-Gimenez\***; Francisco G. Jiménez-Núñez; Sara Manrique-Arija; José Rioja; Patricia Ruiz-Limón; Inmaculada Ureña-Garnica; Manuel Castro-Cabezas; Pedro Valdivielso; Antonio Fernández-Nebro.

*J. Clin. Med.* **2020**, 9(8), 2483; <https://doi.org/10.3390/jcm9082483> - 02 Aug 2020

\*autor de correspondencia

Revista **Journal of Clinical Medicine (ISSN 2077-0383)** con factor de impacto de 3.303 (2019). Esta revista ocupa el puesto 36/165 (Q1) en 'Medicina, general e interna'.

**Comunicaciones científicas a congresos**

1.- Los resultados preliminares de este estudio han sido presentados como PÓSTER en el **26 CONGRESO DE LA SOCIEDAD ANDALUZA DE REUMATOLOGÍA (SAR)**, celebrado en Jaén del 28 al 30 de noviembre de 2019.

RESUMEN COMUNICACIÓN	
<b>Código:</b>	34
<b>Título:</b>	Análisis de Grosor íntima-media carotídeo en una cohorte de in cepción de pacientes con artritis reumatoide
<b>Autores:</b>	<u>Marta Rojas Gimenez</u> <sup>1</sup> , Francisco Gabriel Jiménez Nuñez <sup>2</sup> , Natalia Mena Vazquez <sup>2</sup> , Noor Al-Mashhadani <sup>2</sup> , Laura Cano <sup>2</sup>
<b>Centros de Trabajo:</b>	1 Hospital Universitario Reina Sofía Córdoba 2 Hospital Regional Universitario Málaga
<b>Área:</b>	GENERAL
<b>Tipo de Comunicación:</b>	ABSTRACT
<b>Palabras Clave:</b>	Artritis reumatoide, GIM carotídeo
<b>Introducción y Objetivos:</b>	Estudiar la aterosclerosis subclínica mediante medición del grosor intima-media carotídeo (GIMc) en pacientes con Artritis reumatoide (AR) en comparación con controles, así como características clínico-analíticas asociadas
<b>Material y Métodos:</b>	Estudio observacional transversal controlado de una cohorte de in cepción de pacientes con AR, que están siendo seguidos prospectivamente con protocolo prediseñado, y controles sanos Casos:40 pacientes con AR (ACR/EULAR 2010) (casos incidentes entre 2007-2012), >16 años. Controles:40 sujetos sin enfermedad inflamatoria, apareados por sexo y edad con los casos. Protocolo Se citaron en consulta todos los casos y controles y se determinaron los datos clínicos de actividad de la enfermedad, se obtuvieron muestras de sangre y se midió GIMc mediante ecografía carotídea semiautomática. Variable principal: GIMc máximo patológico (>0,9 mm). Variables secundarias: Presencia de placas de ateroma en carótida, bilateralidad de las placas. Otras variables: epidemiológicas, antropométricas y factores de riesgo cardiovascular. Variable clínico-analíticas, actividad inflamatoria por DAS28-VSG, variables de metabolismo lipídico, hemoglobina glicosilada y niveles de ácido úrico. Análisis estadístico: descriptivo, bivariante mediante T-Student y $\chi^2$ , seguido de regresión logística univariante en pacientes con AR y análisis multivariante (Vd: GIMc>0,9mm)
<b>Resultados:</b>	Se incluyeron un total de 80 sujetos, 40 AR y 40 sanos. No hubo diferencias entre pacientes y controles en las características epidemiológicas, antropométricas, clínico-analíticas y comorbilidades (tabla 1). La mayoría de los pacientes eran mujeres, más de la mitad se encontraban en remisión o baja actividad. Un 77,5 % (31) se encontraban en tratamiento con FAMEs y el 52,5% (21) con FAMEb, el 32,5 % (13) de los pacientes tomaban corticoides. No hubo diferencias en niveles de lipemia ni tampoco en el GIMc entre pacientes y controles. En el análisis univariante se observó que los pacientes con GIM>0,9 presentaban niveles más elevados de ácido úrico (OR 1,93; p=0,076), de hemoglobina glicosilada (OR 19,5 ; p=0,061), menores cifras de HDL (OR 0,82; P= 0,066), niveles más altos de homocisteína (OR 1,1; p= 0,074) y mayor índice cintura-cadera (OR 1,1; p= 0,029). En el análisis multivariante la única variable que se asoció de forma independiente a GIMc>0,9 mm en pacientes fue el índice cintura-cadera (OR= 1,64; p=0,029)
<b>Conclusiones:</b>	La medición de GIMc fue similar entre AR y controles. El índice cintura cadera se asoció con un aumento de GIMc en AR

**2.-** Los resultados preliminares de este estudio han sido presentados en formato PÓSTER en el **XLVI Congreso Nacional de la Sociedad Española de Reumatología** que por motivo de la pandemia ha aplazado su celebración al 22-25 de octubre de 2020.

Título: Grosor íntimo-medial carotídeo en una cohorte de inepción de pacientes con artritis reumatoide.

Autores: Marta Rojas Giménez, Francisco Gabriel Jiménez Núñez, Natalia Mena Vázquez, Noor Al-Mashhadani, Laura Cano.