

# TRABAJO FIN DE GRADO

Grado en Medicina



## CARACTERIZACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR MEDIANTE EL ESTUDIO ECOGRÁFICO DEL GROSOR ÍNTIMA-MEDIA EN PACIENTES CON RECIENTE DIAGNÓSTICO DE ARTRITIS PSORIÁSICA

**Tutor clínico:** Dr. Carlos Guillén Astete

**Servicio del tutor clínico:** Reumatología

**Tutora metodológica:** Dra. Mónica Terrazo Felipe

**Alumno:** Gemma Grabuleda Cruañas

**Año:** 2024-2025

**Hospital:** Hospital HLA Moncloa

## **AGRADECIMIENTOS**

A mis padres, por enseñarme el valor de la constancia y la perseverancia, incluso en los momentos difíciles. Gracias por ser mi pilar fundamental a lo largo de estos años de carrera y por nunca dejar de confiar en mí. A mi hermano, por ser mi inspiración de ambición y resiliencia, y por enseñarme a soñar alto.

A mis compañeros de clase, por haber sido, ante todo, amigos. Por haber aprendido juntos a que el éxito compartido sabe mejor.

A mis amigas por haber sido esa vía de escape cuando todo parecía ser cuesta arriba. Gracias por animarme siempre a seguir adelante, y a enseñarme la importancia del descanso entre el esfuerzo.

Expresar mi más sincero agradecimiento a mi tutor clínico, el Dr. Carlos Guillén Astete, por su ayuda, implicación y tiempo dedicado a la realización de este estudio, y por transmitirme su pasión por la Reumatología.

También agradecer a mi tutora metodológica, la Dra. Mónica Terrazo Felipe, por su orientación en el análisis estadístico.

Asimismo, incluir y agradecer a la Dra. Sonia Jiménez, residente de tercer año de Reumatología en el Hospital Ramón y Cajal, por su colaboración en la recogida de datos y elaboración de la base de datos.

Finalmente, agradecer a todas las personas que, de una forma u otra, han hecho que sea posible llevar a cabo este estudio.

# ÍNDICE

<b>1. RESUMEN Y PALABRAS CLAVE</b> .....	<b>4</b>
<b>2. ABSTRACT AND KEY WORDS</b> .....	<b>5</b>
<b>3. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>6</b>
<b>4. HIPÓTESIS</b> .....	<b>10</b>
<b>5. OBJETIVOS</b> .....	<b>10</b>
5.1 Objetivo principal .....	10
5.2 Objetivos secundarios .....	10
<b>6. METODOLOGÍA</b> .....	<b>11</b>
6.1 Diseño .....	11
6.2 Ámbito y Población de Estudio .....	11
6.2.1 Criterios de inclusión .....	11
6.2.2 Criterios de exclusión .....	11
6.3 Cálculo del tamaño muestral .....	12
6.4 Selección y definición de las variables.....	12
6.5 Recogida de datos .....	13
6.6 Plan de análisis estadístico .....	15
<b>7. ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES</b> .....	<b>17</b>
<b>8. RESULTADOS</b> .....	<b>18</b>
8.1 Diagrama de flujo.....	18
8.2 Descripción demográfica y clínica de la muestra.....	18
8.3 Determinar si existen diferencias entre el grosor íntima-media carotídeo y femoral entre pacientes con APso de reciente diagnóstico y la población general .....	19
8.4 Determinar si los controles tienen menor grosor íntima-media que los pacientes con APso y Pso, y determinar si los pacientes con APso tienen más grosor que los pacientes con Pso.....	20
8.5 Determinar si el tiempo de evolución de la enfermedad cutánea se relaciona con el grosor íntima-media entre pacientes.....	21
8.6 Determinar si hay diferencias en el grosor íntima-media carotídeo entre el tratamiento tópico y sistémico de la enfermedad psoriásica que han recibido los pacientes .....	21
8.7 Identificar los condicionantes de la enfermedad en pacientes con APso asociados a las diferencias en el riesgo cardiovascular según el grosor íntima-media .....	22
8.8 Determinar los factores asociados al incremento del grosor de la íntima-media en carótidas y femorales en pacientes con APso de reciente diagnóstico .....	23
<b>9. DISCUSIÓN</b> .....	<b>25</b>
<b>10. CONCLUSIONES</b> .....	<b>29</b>
<b>11. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>30</b>
<b>12. ANEXOS</b> .....	<b>I</b>

<b>Anexo I. Criterios de clasificación CASPAR .....</b>	<b>I</b>
<b>Anexo III. Herramienta SCORE para el riesgo cardiovascular.....</b>	<b>II</b>
<b>Anexo IV. Tabla de variables .....</b>	<b>III</b>
<b>Anexo V. Aprobación CEIm Hospital Universitario Ramón y Cajal .....</b>	<b>IV</b>
<b>Anexo VI. Consentimiento Informado.....</b>	<b>V</b>

## 1. RESUMEN Y PALABRAS CLAVE

**Introducción:** La artritis psoriásica es una enfermedad inflamatoria crónica asociada a mayor riesgo cardiovascular. La hipótesis fue que el riesgo cardiovascular en estos pacientes se encuentra aumentado incluso en estadios precoces. El objetivo fue determinar la proporción de pacientes con artritis psoriásica con el grosor íntima-media carotídeo y femoral aumentado medido ecográficamente, en comparación a controles sanos, así como otros factores implicados en aumentar dicho riesgo en estos pacientes. Este estudio también analizó la influencia de la presencia de alelos HLA-B27 y HLA-CW6.

**Metodología:** Se realizó un estudio observacional retrospectivo transversal con finalidad analítica, estudiando 90 sujetos: 45 pacientes con reciente diagnóstico de artritis psoriásica, apareados 1:1 con controles. La variable principal fue el grosor íntima-media de arterias carótidas y femorales medido ecográficamente. Se recogieron datos demográficos, clínicos y ecográficos, y se evaluaron mediante pruebas estadísticas T student, chi-cuadrado, correlación de Pearson, ANOVA y regresión lineal.

**Resultados:** Los pacientes presentaron un grosor íntima-media carotídeo significativamente mayor que los controles ( $p < 0,001$ ), siendo no significativo en la arteria femoral ( $p = 0,133$ ). Los pacientes con artritis psoriásica presentaron mayores valores del grosor íntima-media carotídeo ( $p < 0,001$ ) y femoral ( $p = 0,048$ ) que los pacientes con psoriasis. El tiempo de evolución de enfermedad psoriásica mostro una correlación positiva con el grosor íntima-media carotídeo ( $r = 0,866$ ;  $p < 0,001$ ), pero no con el femoral. Además, el tratamiento sistémico previo con metrotrexate se asoció a mayor grosor íntima-media carotídeo ( $p = 0,002$ ). No se encontraron asociaciones significativas al evaluar el grosor íntima-media femoral, aunque se mostró una tendencia inversa entre la presencia del alelo HLA-CW6 y el grosor íntima-media femoral.

**Conclusiones:** Existen diferencias significativas entre el grosor íntima-media carotídeo en pacientes con artritis psoriásica de reciente diagnóstico con respecto a controles sanos, presentando un incremento del riesgo cardiovascular desde estadios iniciales de la enfermedad. Respecto al grosor íntima-media femoral, no se han demostrado diferencias significativas.

**Palabras clave:** Artritis psoriásica; Grosor íntima-media; Riesgo cardiovascular; HLA-B27; HLA-CW6

## 2. ABSTRACT AND KEY WORDS

**Background:** Psoriatic arthritis is a chronic inflammatory disease associated with increased cardiovascular risk. The hypothesis was that cardiovascular risk in these patients is increased even at early stages. The aim was to determine the proportion of patients with psoriatic arthritis presenting with increased carotid and femoral intima-media thickness, measured by ultrasound, compared to healthy controls, as well as to identify other factors contributing to this risk. This study also analyzed the influence of the HLA-B27 and HLA-CW6 alleles.

**Methods:** A retrospective cross-sectional observational study with an analytical approach was conducted, including 90 subjects: 45 patients with newly diagnosed psoriatic arthritis, matched 1:1 with healthy controls. The primary variable was carotid and femoral artery intima-media thickness, measured by ultrasound. Demographic, clinical, and ultrasound data were collected and analyzed using Student's t-test, chi-square test, Pearson correlation, ANOVA, and linear regression.

**Results:** Patients presented significantly greater carotid intima-media thickness compared to controls ( $p < 0,001$ ), while femoral intima-media thickness differences were not significant ( $p = 0,133$ ). Patients with psoriatic arthritis showed higher carotid ( $p < 0,001$ ) and femoral ( $p = 0,048$ ) intima-media thickness values than those with psoriasis alone. The duration of psoriatic skin disease showed a strong positive correlation with carotid intima-media thickness ( $r = 0,866$ ;  $p < 0,001$ ), but not with femoral intima-media thickness. Furthermore, previous systemic treatment with methotrexate was associated with increased carotid intima-media thickness ( $p = 0,002$ ). No significant associations were found with femoral intima-media thickness, although an inverse trend was observed between the presence of HLA-CW6 and femoral intima-media thickness.

**Conclusions:** There are significant differences in carotid intima-media thickness between patients with newly diagnosed PsA and healthy controls, indicating an increased cardiovascular risk from the early stages of the disease. No significant differences were demonstrated in femoral intima-media thickness.

**Keywords:** Psoriatic arthritis; Intima-media thickness; Cardiovascular risk; HLA-B27; HLA-CW6

### 3. INTRODUCCIÓN

La artritis psoriásica (APso) es una enfermedad inflamatoria crónica inmunomediada que se caracteriza por la inflamación de las éntesis, y secundariamente por el desarrollo de procesos proliferativos a nivel articular. Esta enfermedad está estrechamente asociada a la psoriasis cutánea (Pso). (1,2)

La patogénesis de la enfermedad es compleja, y se incluyen factores genéticos, relacionados con el microbioma intestinal y de índole biomecánico. La interacción de estos factores produce un exceso de actividad de la célula T residente de memoria y la hiperexpresión de vías inflamatorias de las éntesis. Recientemente, se han identificado vías inmunoinflamatorias mediadas por citocinas (IL-23, IL-17, TNF) en la aparición de la artritis psoriásica, muchas de las cuales sirven como diana terapéutica. (1,3,4)

La APso suele manifestarse entre los 30-50 años, con una distribución similar entre ambos sexos. En adultos occidentales tiene una prevalencia del 2-3% y se ha comprobado que el 20-30% de los pacientes con psoriasis cutánea, acabará desarrollando artritis psoriásica. (3)

La APso se diagnostica principalmente en base a la clínica que presentan estos pacientes, la cual puede incluir inflamación entésica o enteso-articular, enfermedad de la piel y uñas, dactilitis, uveítis y osteítis, asociándose también a enfermedades como la osteoporosis, la enfermedad inflamatoria intestinal y a un incremento del riesgo cardiovascular. (1,3,5)

Debido a su heterogeneidad clínica, los criterios CASPAR (ver Anexo I) permiten la clasificación de la artritis psoriásica en la práctica clínica. Además, estos criterios permiten el diagnóstico de APso en ausencia de enfermedad cutánea en el momento del diagnóstico. (6,7)

Actualmente, la actividad periférica de la artritis psoriásica se evalúa mediante el índice DAPSA (disease activity in psoriatic arthritis) (ver Anexo II). Esta herramienta se relaciona con marcadores de actividad de la APso como la PCR (proteína C reactiva). Sin embargo, no se ve influenciado por factores como la edad, el sexo y el tiempo de evolución de la enfermedad. (8)

Una de las manifestaciones sistémicas a destacar en los pacientes con artritis psoriásica es la alta prevalencia de comorbilidades que se asocian a un mayor riesgo cardiovascular, como son la obesidad, la acumulación de grasa visceral, la diabetes

mellitus, la hipertensión arterial, la dislipemia y el síndrome metabólico. Entre dichas comorbilidades cardiovasculares asociadas a la APso, se ha visto que la obesidad y el sobrepeso son comunes entre estos pacientes. (9-11)

Aun así, el principal factor que contribuye a mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en pacientes con artritis psoriásica es el estado inflamatorio sistémico crónico. Esto es debido a que autoanticuerpos y citocinas proinflamatorias provocan un daño endotelial directo de los vasos sanguíneos. Esta disfunción endotelial es el primer paso hacia la aterosclerosis, por lo cual resulta imprescindible actuar frente a esta inflamación mientras el daño sea reversible. (9,12)

La APso se incluye dentro del grupo de las espondiloartritis, las cuales tienen en común la presencia del alelo HLA-B27. Además de las comorbilidades clásicamente conocidas asociadas al riesgo cardiovascular en la APso, la presencia del alelo HLA-B27 se ha identificado como un factor de riesgo cardiovascular adicional en estos pacientes. (13) Varios estudios han observado una mayor mortalidad en pacientes con APso, principalmente debido a causas cardiovasculares. Por eso, actuar de manera temprana detectando, previniendo y tratando estas comorbilidades cardiovasculares es fundamental en pacientes con artritis psoriásica. (9,10)

Para evaluar el riesgo cardiovascular en población general de manera objetiva, se desarrolló el proyecto de evaluación Sistemática del Riesgo Coronario (SCORE) (ver Anexo III). Esta medida estima el riesgo mortal de todas las manifestaciones aterotrombóticas cardiovasculares, no sólo de la enfermedad coronaria. El modelo SCORE estima el riesgo de muerte por causa cardiovascular en 10 años, teniendo en cuenta ciertos factores del paciente como son la edad, el sexo, la presión arterial sistólica, el colesterol total y el tabaquismo. (14)

Otra herramienta para evaluar el riesgo cardiovascular es el índice íntima-media (IMT) de los vasos sanguíneos. Este índice es una medida del grosor entre las capas íntima y media de los vasos, y se ha demostrado que el incremento de este grosor se correlaciona con mayor prevalencia de enfermedades cardiovasculares. Esta medida se evalúa mediante ultrasonido, usualmente a nivel carotídeo y/o femoral, aportando información sobre el riesgo cardiovascular subclínico del paciente de manera no invasiva. Debido a la disfunción endotelial en pacientes con artritis psoriásica, se ha

observado que este índice se encuentra engrosado en dichos pacientes, suponiendo un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares. (12,15)

Asimismo, se ha observado un mayor grado de aterosclerosis subclínica, evaluada mediante el índice íntima-media de las arterias carótidas, en pacientes con espondiloartritis, lo que indica un incremento de riesgo cardiovascular. De la misma manera, se ha observado en otros estudios mayor grado de aterosclerosis en arterias carótidas medido mediante ultrasonido en pacientes con psoriasis cutánea de reciente diagnóstico. (16,17)

También hay estudios que asocian una mayor dilatación de la aorta, y con ello mayor riesgo de valvulopatías, en pacientes con espondiloartritis portadores del alelo HLA-B27 en comparación a pacientes no portadores de dicho alelo. Además, se observó que la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), dos condiciones estrechamente relacionadas con un mayor riesgo cardiovascular, eran más frecuentes en los pacientes portadores del alelo HLA-B27. Con lo cual, cabría interpretar que, en presencia de este gen, podría existir un incremento de riesgo cardiovascular en pacientes con reciente diagnóstico de APso, aún en ausencia de enfermedad psoriásica. (18)

A su vez, se ha demostrado que el alelo HLA-CW6 se asocia estrechamente a la enfermedad psoriásica, correlacionándose con una menor edad de inicio, mayor enfermedad cutánea y antecedentes familiares de psoriasis. Paradójicamente, varios estudios han evidenciado que los pacientes con APso portadores del alelo HLA-CW6 presentan una tendencia hacia un mejor perfil metabólico, caracterizado por menor prevalencia de hipertensión arterial y diabetes, menor circunferencia de cadera y menor índice de masa corporal (IMC). En consecuencia, los pacientes con reciente diagnóstico de APso sin presencia del alelo HLA-CW6 podrían tener un mayor riesgo cardiovascular y, además, una peor respuesta a la terapia biológica, incluso en ausencia de enfermedad psoriásica. No obstante, esta asociación no ha sido consistente y pierde significación estadística al ajustar a los pacientes por variables como la edad, el sexo y la duración de la enfermedad. Por lo tanto, aunque los estudios sugieren un posible efecto protector del alelo HLA-CW6 sobre el riesgo cardiovascular, la evidencia sigue siendo limitada, impidiendo establecer una correlación concluyente. (19,20)

La artritis psoriásica ha sido reconocida como una enfermedad reumatológica que empeora el riesgo cardiovascular (12). Sin embargo, por el momento se ha asociado

principalmente con la duración de la enfermedad. Dado que la mayor parte de pacientes con diagnóstico de artritis psoriásica (APso) previamente han estado diagnosticados de psoriasis (Pso), es de esperar que al diagnóstico de APso, ya exista un incremento del riesgo cardiovascular tangible, que no debería estar presente en pacientes con diagnóstico reciente de APso sin antecedentes de Pso, pero que hayan cumplido el criterio de clasificación de CASPAR (ver Anexo I).

En cualquier caso, identificar precozmente a los pacientes con APso que, al momento del diagnóstico, presenten un riesgo cardiovascular incrementado permitiría su selección para adoptar un mejor enfoque de su manejo, incluyendo objetivos más exigentes y medidas terapéuticas más precoces y agresivas, en comparación con aquellos pacientes con APso sin este incremento del riesgo, con el objetivo de reducir la morbimortalidad cardiovascular asociada a la enfermedad.

De igual forma, resulta fundamental detectar factores que contribuyen al incremento del riesgo cardiovascular en estos pacientes, ya que su identificación permitiría mejorar el pronóstico y optimizar el tratamiento de estos pacientes.

## **4. HIPÓTESIS**

La hipótesis del estudio fue que los pacientes con artritis psoriásica tienen mayor riesgo cardiovascular (medido con el grosor íntima-media carotídeo y femoral) en el momento del diagnóstico en comparación con pacientes sin artritis psoriásica y/o psoriasis.

Además, los pacientes con el alelo HLA-B27 positivo tienen mayor riesgo cardiovascular en el momento del diagnóstico de APso, aún sin enfermedad psoriásica cutánea. En cambio, los pacientes sin el alelo HLA-CW6 positivo tienen mayor riesgo cardiovascular. Según estudios, la media del grosor de la íntima-media en pacientes con APso es de 0,53mm. En cambio, la media del grosor de la íntima-media en controles sanos sin APso es de 0,48mm. (21)

A partir de estos datos, se calculó el tamaño muestral necesario para el estudio.

## **5. OBJETIVOS**

### **5.1 Objetivo principal**

- Determinar si existen diferencias significativas entre el grosor íntima-media en las arterias carótida y femoral en pacientes con APso de reciente diagnóstico, con respecto a controles sanos apareados por edad, sexo, IMC, porcentaje de grasa corporal y porcentaje de masa muscular.

### **5.2 Objetivos secundarios**

- Determinar si hay diferencias entre el grosor íntima-media carotídeo y femoral entre los controles y los pacientes con APso y Pso.
- Determinar si hay diferencias entre el grosor íntima-media carotídeo y femoral entre los pacientes con APso y los pacientes con Pso.
- Determinar si el tiempo de evolución de enfermedad psoriásica se relaciona con un mayor grosor íntima-media carotídeo y femoral entre pacientes.
- Determinar si hay diferencias en el grosor íntima-media carotídeo entre el tratamiento tópico y sistémico de la enfermedad psoriásica que han recibido los pacientes.
- Identificar los condicionantes de la enfermedad en pacientes con APso asociados a las diferencias en el riesgo cardiovascular según el grosor íntima-media, y determinar los factores asociados al incremento del grosor de la íntima-media en carótidas y arterias femorales en pacientes con APso de reciente diagnóstico.

## **6. METODOLOGÍA**

### **6.1 Diseño**

Para dar respuesta a los objetivos mencionados previamente, se realizó un estudio observacional retrospectivo transversal con finalidad analítica.

### **6.2 Ámbito y Población de Estudio**

Se incluyeron registros clínicos de pacientes adultos con reciente diagnóstico de artritis psoriásica con o sin psoriasis cutánea previa del Hospital Universitario Ramón y Cajal en Madrid, y controles voluntarios sin enfermedad psoriásica alguna, pareados por edad, sexo y acondicionamiento físico. La relación entre el número de casos y controles sanos fue de 1:1.

La recogida de datos se realizó durante un año, desde abril de 2024 hasta abril de 2025.

#### **6.2.1 Criterios de inclusión**

- Pacientes con APso con cualquier antigüedad de diagnóstico, con perfil lipídico, estudio antropométrico y ecografía carotídea y femoral realizados en los primeros 6 meses tras el diagnóstico.
- Cumplimiento de los criterios CASPAR.
- Controles voluntarios apareados por edad, IMC y grasa corporal, sin diagnóstico de artritis psoriásica/psoriasis y sin familiares de primer grado con artritis psoriásica/ psoriasis. Se prioriza sujetos controles con analíticas rutinarias que cuenten con perfil lipídico reciente (<6 meses).

#### **6.2.2 Criterios de exclusión**

- Menores de edad.
- Tratamiento en curso con terapias biológicas, inhibidores de la fosfodiesterasa-3 o inhibidores de la janus kinasa.
- Tratamiento en curso con un agente hipolipemiante o estabilizador de la placa de ateroma.
- Pacientes con APso en los que se disponga un estudio de carótida realizado tiempo tras los primeros 6 meses del diagnóstico.
- Sujetos con comorbilidades conocidas que afecten al riesgo cardiovascular.

### 6.3 Cálculo del tamaño muestral

Con el fin de comparar si había diferencias entre el grosor de íntima-media de pacientes con APso reciente en comparación con controles sanos, se calculó el tamaño muestral. El grado de confianza da lugar a un coeficiente ( $Z\alpha$ ), que para una seguridad del 95% es de 1,96 según las tablas de normalidad. La precisión o error muestral es del 5% ( $p < 0,05$ ) (d).

Según estudios, la media del grosor de la íntima-media en pacientes con APso es de 0,53mm, con una desviación estándar de 0,10mm. En cambio, la media del grosor de la íntima-media en controles sanos sin APso es de 0,47mm, con una desviación estándar de 0,10mm. (21)

Por lo tanto, la diferencia es 0,53-0,47 que es igual a 0,06mm. La ratio de controles y pacientes es 1.

Para una potencia estadística del 80% (error beta 20%), las tablas de normalidad indican que el valor de  $Z\beta$  es de 0,84. La diferencia esperada ( $\delta$ ) es de 0,029.

Calculando el tamaño muestral con la calculadora online “wnarifin.github.io” (Figura 1), se necesitaban 45 sujetos por grupo de estudio.

#### Sample Size Calculator (web)

2 means - Hypothesis Testing	
Standard deviation ( $\sigma$ ):	0,10
Expected difference:	0,06
Ratio of control to treatment group (m):	1
Significance level ( $\alpha$ ):	0,05 Two-tailed
Power ( $1 - \beta$ ):	80 %
Expected dropout rate:	10 %
<input type="button" value="Calculate"/> <input type="button" value="Restabilir"/>	
Sample size, $n_1$ for treatment group =	45
Sample size, $n_0$ for control group =	45
Sample size (with 10% dropout), $n_{1 \text{ drop}}$ for treatment group =	50
Sample size (with 10% dropout), $n_{0 \text{ drop}}$ for control group =	50

Figura 1. Cálculo del tamaño muestral con la calculadora online “wnarifin.github.io”.

### 6.4 Selección y definición de las variables

Con el fin de cumplir con el objetivo de este estudio, se recogieron diversas variables relevantes tanto a pacientes como a controles sanos, con el fin de su caracterización demográfica, clínica, antropométrica y ecográfica. Las variables se recogen y se describen detalladamente en el Anexo IV.

La variable principal que se registró fue la variable ecográfica del grosor íntima-media, medido mediante ecografía de arterias carótidas y femorales en milímetros.

Entre las variables demográficas, se ha recogido el sexo (mujer o varón) y la edad, incluyendo a pacientes y controles sanos entre los 20 y los 45 años.

Con respecto a las variables clínicas se incluyeron el diagnóstico de artritis psoriásica y/o psoriasis (presencia o ausencia), el tiempo de evolución de enfermedad psoriásica en meses, la diabetes mellitus (presencia o ausencia), el tabaco (fumadores o no), y hipercolesterolemia (presencia o ausencia).

Para la caracterización antropométrica de los sujetos del estudio se recogieron las variables del peso (en kilogramos), la talla (en metros) y el índice de masa corporal que comprendía valores entre 18-30. Además, se recogieron los porcentajes de grasa corporal y el porcentaje de masa muscular mediante impedanciometría corporal.

También se incluyó como variable el tratamiento recibido (sistémico previo con Metrotrexato o tópico).

La herramienta de medida diagnóstica usada fue el grosor íntima-media (IMT). Se evalúa mediante ultrasonido, usualmente a nivel carotídeo y femoral, midiendo la distancia entre la capa íntima y la capa media de dichos vasos. Los resultados de la medición se interpretan como medida adicional a otros factores, pero no como predictor independiente. Según este grosor, el riesgo cardiovascular se estadifica: normal o bajo riesgo si el IMT es normal o por debajo del percentil 75-80 para la edad y género, riesgo intermedio si el IMT está entre el percentil 80-90 para la edad y el género, y alto riesgo si el IMT está por encima del percentil 90 para la edad y el género.

### **6.5 Recogida de datos**

La recogida de datos se realizó a partir de historias clínicas pseudonimizadas de pacientes del Hospital Universitario Ramón y Cajal en Madrid. También se incluyó un muestreo pseudoaleatorizado de individuos controles. Los controles fueron voluntarios de familiares de pacientes, estudiantes de medicina o trabajadores del hospital. La relación entre el número de casos y controles fue de 1:1.

Para obtener los datos no incluidos en las historias clínicas, se realizaron ecografías de arteria carótida y femoral en los pacientes y en los controles sanos, midiendo así el grosor íntima-media de dichas arterias. Además, se recogieron variables como el peso, la talla, el IMC, el porcentaje de grasa corporal y el porcentaje de masa muscular tanto

de los pacientes como de los controles sanos. La estudiante estuvo supervisada en todo momento durante la recogida de los datos ecográficos y antropométricos (Figura 2).

La base de datos fue pseudonimizada y aportada por el tutor clínico. Con tal de que la base de datos fuera pseudonimizada se diseñaron 2 bases de datos, asignándose un código de caso a cada paciente. En una base de datos se mantuvieron los datos identificativos, y en la otra base de datos no se incluyeron dichos datos. La base de datos sin datos identificativos fue la empleada para realizar el análisis estadístico del estudio. La base de datos se mantuvo sometida a los controles de los sistemas del hospital y no se incluyó en dispositivos móviles externos. Sólo se usaron aquellos datos de la historia clínica relacionados con los fines de la investigación. El uso de la base de datos de las historias clínicas se realizó conforme la ley de protección de datos.

Los datos de los pacientes fueron recogidos durante su cita de consulta después de que se les explicara y firmaran el consentimiento informado (ver Anexo VI). Para los controles sanos, se concretaron horarios fuera de la actividad asistencial del servicio y se realizó la recogida de datos después de que se les explicara y firmaran el consentimiento informado (ver Anexo VI).

Las medidas ecográficas fueron realizadas mediante una sonda lineal y medidas en el propio ecógrafo en milímetros. Se almacenaron las imágenes ecográficas adquiridas con fines de control de calidad.



**Figura 2.** Medición ecográfica del grosor íntima-media de la arteria carótida derecha.

## **6.6 Plan de análisis estadístico**

Para el análisis descriptivo, se utilizaron las frecuencias absolutas ( $n$ ) y relativas (%) para expresar las variables cualitativas, y la media y la desviación estándar ( $SD$ ) (o la mediana y rango intercuartílico,  $RIC$ ) para expresar las variables cuantitativas en función de su comportamiento paramétrico.

Para determinar si en pacientes con reciente diagnóstico de APso existe un mayor riesgo cardiovascular (medido ecográficamente mediante el grosor íntima-media) que en controles libres de APso/Pso, se empleó la prueba  $t$  de Student para muestras independientes.

Para determinar si hay diferencias entre el grosor íntima-media carotídeo y femoral entre los controles y los pacientes con APso y Pso, se comprobó normalidad y posteriormente se empleó la prueba ANOVA.

Para determinar si hay diferencias entre el grosor íntima-media carotídeo y femoral entre los pacientes con APso y los pacientes con Pso, se aplicó la prueba  $t$  de Student para muestras independientes.

Para determinar si el tiempo de evolución de enfermedad psoriásica se relaciona con un mayor grosor íntima-media carotídeo y femoral entre pacientes, se empleó la correlación de Pearson.

Para determinar si hay diferencias en el grosor íntima-media carotídeo entre el tratamiento tópico y sistémico de la enfermedad psoriásica que han recibido los pacientes con artritis psoriásica, se utilizó la prueba  $t$  de Student para muestras independientes.

Para identificar los condicionantes propios de la enfermedad en pacientes con APso asociados a las diferencias detectadas en el riesgo cardiovascular según el grosor íntima-media carotídeo y femoral, se empleó el test de Chi-cuadrado para las variables cualitativas (sexo, terapia sistémica previa con Metrotrexato, tabaquismo, hipercolesterolemia, diabetes mellitus, presencia de alelo HLA-B27 y alelo HLA-CW6) y la correlación de Pearson para las variables cuantitativas (edad, tiempo de enfermedad APso, peso, talla, IMC, porcentaje de grasa corporal y porcentaje de masa muscular).

Con el fin de determinar los factores asociados al incremento del grosor de la íntima-media en carótidas y femorales en pacientes con APso de reciente diagnóstico, se realizó una regresión lineal.

En los análisis estadísticos de este estudio se utilizó un nivel de confianza del 95%.  
Para realizar el análisis estadístico se utilizó el software JAMOVl versión 2.4.7  
(<https://www.jamovi.org>).

## **7. ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES**

Se pasó el comité de ética con código 111-22 y se anexa la resolución (ver Anexo VI).

El proyecto se realizó respetando las normativas en materia de bioética según la Declaración de Helsinki, el Informe de Belmont, el Convenio de Oviedo sobre los derechos humanos y la biomedicina y la Ley 14/2007, de 3 de julio, de investigación biomédica.

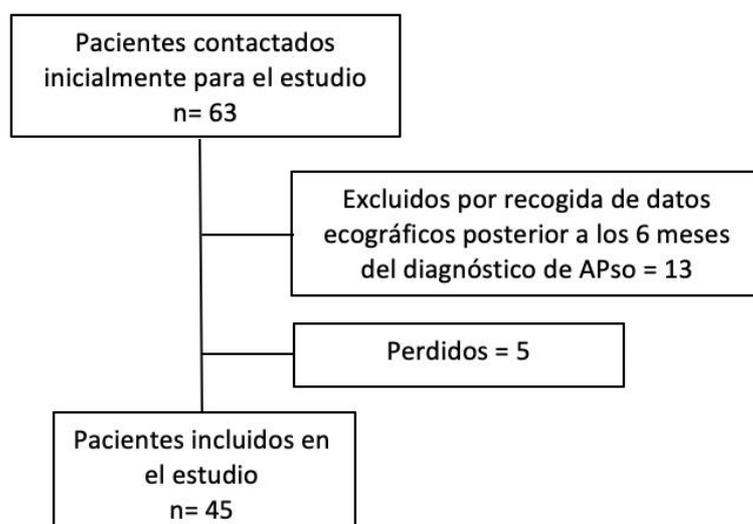
El proyecto se llevó a cabo conforme a la legislación de la UE sobre datos personales, en concreto la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales, el Real Decreto 1720/2007, la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.

## 8. RESULTADOS

### 8.1 Diagrama de flujo

En el estudio se seleccionaron inicialmente 63 pacientes del servicio de Reumatología del Hospital Ramón y Cajal. De estos, 13 fueron excluidos por no cumplir los criterios de selección, y 5 decidieron no participar en el estudio (Figura 3).

Una vez seleccionados 45 pacientes que cumplían con los criterios de selección, se recogieron datos de 45 controles sanos voluntarios y se aparearon con los pacientes por diferentes variables.



**Figura 3.** Diagrama de flujo de inclusión y exclusión de los pacientes del estudio.

### 8.2 Descripción demográfica y clínica de la muestra

El estudio incluyó un total de 90 sujetos, divididos equitativamente en dos grupos: 45 pacientes con diagnóstico reciente de artritis psoriásica (APso) y 45 controles sanos.

Dentro del subgrupo de pacientes, se analizaron los datos de 24 pacientes con APso con psoriasis cutánea previa y 21 pacientes con APso sin psoriasis cutánea previa.

Demográficamente, entre los sujetos del estudio 46,7% ( $n = 21$ ) fueron varones, mientras que el 53,3% ( $n = 24$ ) fueron mujeres. La distribución por sexo fue igual en ambos grupos, incluyendo el mismo número de varones ( $n = 21$ ) y de mujeres ( $n = 24$ ) en cada uno. Entre los pacientes la edad media fue ligeramente inferior que la de los controles.

Respecto a los datos antropométricos, los pacientes y los controles presentaban un peso medio y una talla media similar, siendo el IMC medio de los pacientes de 24 ( $DE = 3,30$ ) y el IMC medio de los controles de 22 ( $DE = 2,99$ ). El porcentaje de grasa corporal fue

superior en pacientes (38%) que en controles (31,8%), así como la masa muscular (31,7% en pacientes y 28,8% en controles).

Ecográficamente, el grosor íntima-media (IMT) fue mayor en pacientes tanto a nivel de la arteria carótida (0,62mm) como a nivel de la arteria femoral (0,74mm), en comparación a controles sanos (0,53mm y 0,67mm respectivamente).

**Tabla 1. Análisis descriptivo de las variables demográficas, clínicas y antropométricas.**

	PACIENTES	CONTROLES SANOS
<b>Varones</b> (n; %)	21 (46,66)	21 (46,66)
<b>Mujeres</b> (n; %)	24 (53,3)	24 (53,3)
<b>Diagnóstico</b>		
<b>APso</b> (n; %)	21 (46,66)	
<b>Pso</b> (n; %)	24 (53,5)	
<b>Edad</b> (años)	31	34
<b>Peso</b> (kg)	67	62,6
<b>Talla</b> (m)	1,68	1,69
<b>IMC</b>	24	22
<b>Grasa corporal</b> (%)	38	31,8
<b>Masa muscular</b> (%)	31,7	28,8
<b>IMT carótida</b> (mm)	0,62	0,53
<b>IMT femoral</b> (mm)	0,74	0,67

### **8.3 Determinar si existen diferencias entre el grosor íntima-media carotídeo y femoral entre pacientes con APso de reciente diagnóstico y la población general**

Se realizó una prueba t de Student para muestras independientes con el objetivo de comparar el grosor íntima-media carotídeo y femoral de los pacientes con APso con el de controles sanos apareados por edad, sexo, IMC, porcentaje de grasa corporal y porcentaje de masa muscular (Tabla 2).

Respecto al grosor íntima-media carotídeo, los resultados mostraron una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ) entre los dos grupos, siendo mayor en los pacientes con APso que en los controles sanos (0,62mm y 0,53mm, respectivamente). Sin embargo, al comparar el grosor íntima-media femoral, aunque la media fuera superior en el grupo de pacientes, los resultados no mostraron una diferencia significativa entre ambos grupos ( $p = 0,133$ ).

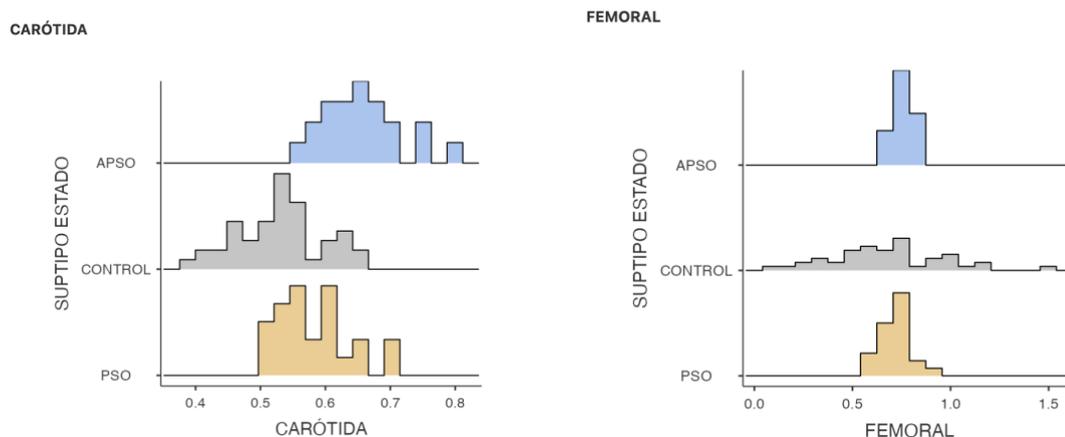
**Tabla 2. Prueba t de Student para muestras independientes.**

	Media	Desviación típica	gl	p	Diferencia de medias
<b>Carótida</b>	0,62mm	0,68	88,0	<0,001	- 0,0885
<b>Femoral</b>	0,74mm	0,63	88,0	0,133	- 0,0664

#### **8.4 Determinar si los controles tienen menor grosor íntima-media que los pacientes con APso y Pso, y determinar si los pacientes con APso tienen más grosor que los pacientes con Pso**

En cuanto al grosor íntima-media de las arterias carótidas, se observó que los pacientes con artritis psoriásica (APso) eran el grupo con mayor media del grosor íntima-media en arterias carótidas (0,66mm), seguidos de los pacientes con psoriasis cutánea (Pso) (0,58mm), y finalmente, los controles sanos (0,53mm). Se demostraron diferencias estadísticamente significativas entre el grosor íntima-media carotídeo de los diferentes grupos,  $F(2, 47,6) = 29,9; p < 0,001$ .

En cuanto al grosor íntima-media de las arterias femorales, se mantuvo la misma tendencia (APso IMT = 0,76mm; Pso IMT = 0,72mm; controles IMT = 0,67mm). Asimismo, se revelaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos,  $F(2, 57,3) = 3,45; p = 0,038$ . (Figura 4)



**Figura 4.** A la izquierda, representación gráfica del grosor íntima-media de la carótida en milímetros según el subgrupo: control, APso o Pso. A la derecha, gráfica correspondiente del grosor íntima-media de la arteria femoral en milímetros según el subgrupo: control, APso o Pso.

El análisis mostró que había una diferencia estadísticamente significativa ( $t(43) = 4,15; p < 0,001$ ) entre el grosor íntima-media de la arteria carótida de los pacientes con artritis psoriásica y el grosor íntima-media de los pacientes con psoriasis cutánea. Además, demostró ser clínicamente relevante ya que el tamaño del efecto era grande ( $d = 1,24$ ). Respecto al grosor íntima-media de la arteria femoral también hubo una diferencia estadísticamente significativa ( $t(43) = 2,03; p = 0,048$ ) entre los pacientes con artritis psoriásica y los pacientes con psoriasis cutánea previa, aunque no tan evidente como en

la arteria carótida. Asimismo, hubo un tamaño del efecto moderado ( $d = 0.607$ ), habiendo relevancia clínica potencial, pero sin ser tan marcada como en las carótidas.

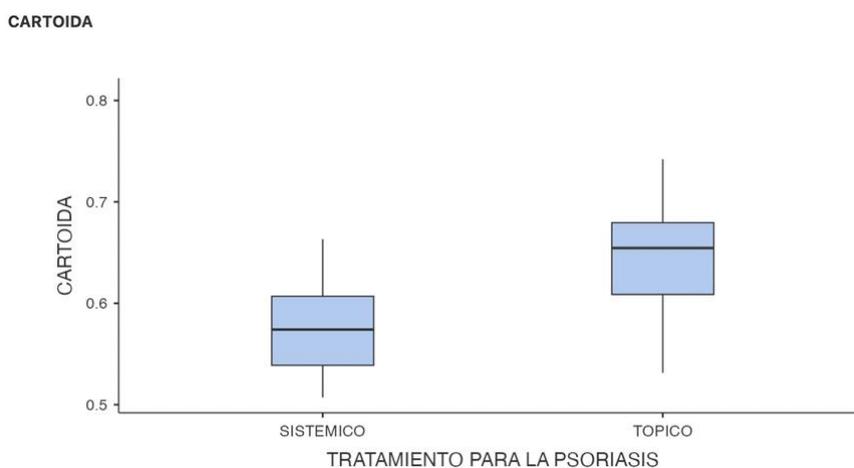
### **8.5 Determinar si el tiempo de evolución de la enfermedad cutánea se relaciona con el grosor íntima-media entre pacientes**

Los resultados indicaron que existía una correlación positiva muy fuerte ( $r = 0,866$ ) y significativa ( $p < 0,001$ ) entre la antigüedad de la enfermedad psoriásica cutánea y el IMT carotídeo. No obstante, no se demostró relación estadísticamente significativa entre el tiempo de evolución de enfermedad cutánea y el IMT femoral ( $r = 0,083$ ;  $p = 0,059$ ).

### **8.6 Determinar si hay diferencias en el grosor íntima-media carotídeo entre el tratamiento tópico y sistémico de la enfermedad psoriásica que han recibido los pacientes**

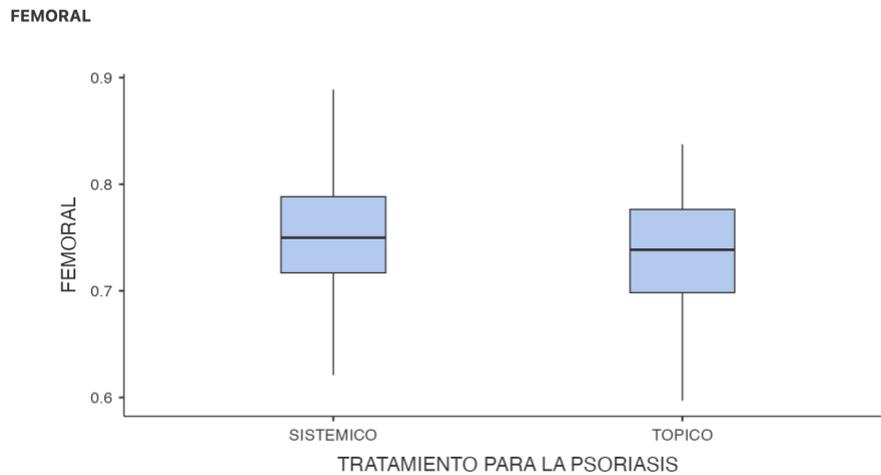
Dentro del grupo de pacientes, un 40% ( $n = 14$ ) había recibido tratamiento sistémico previo con Metrotrexate y un 60% ( $n = 27$ ) había recibido tratamiento tópico.

Con respecto al tratamiento de la enfermedad psoriásica, los pacientes que habían recibido tratamiento sistémico previo con Metrotrexate presentaron un grosor íntima-media carotídeo significativamente mayor que aquellos que habían recibido tratamiento tópico ( $t(43) = -3,32$ ;  $p = 0,002$ ). Además, el tamaño del efecto fue grande ( $d = -1,01$ ) por lo que sugiere una diferencia clínicamente relevante. (Figura 5)



**Figura 5.** Representación gráfica del grosor íntima-media arteria carotídeo con el tratamiento tópico o sistémico previo para la enfermedad psoriásica recibido en el grupo de pacientes.

Por el contrario, no se observaron resultados estadísticamente significativos en el grosor íntima-media femoral entre los pacientes tratados con tratamiento sistémico previo con Metrotrexate y los tratados con tratamiento tópico ( $t = 0,841$ ;  $p = 0,405$ ). (Figura 6)



**Figura 6.** Representación gráfica del grosor íntima-media arteria femoral con el tratamiento tópico o sistémico previo para la enfermedad psoriásica recibido en el grupo de pacientes.

### **8.7 Identificar los condicionantes de la enfermedad en pacientes con APso asociados a las diferencias en el riesgo cardiovascular según el grosor íntima-media**

Para identificar los condicionantes propios de la enfermedad en pacientes con APso asociados a las diferencias detectadas en el riesgo cardiovascular según el grosor íntima-media carotídea y femoral, se empleó el test de Chi-cuadrado para las variables cualitativas y la correlación de Pearson para las variables cuantitativas.

La distribución por sexo entre el grupo de pacientes y el grupo control fue balanceada, sin diferencias estadísticamente significativas ( $\chi^2 (1) = 0,00$ ;  $p = 1$ ). Sin embargo, entre el grupo de pacientes, hubo mayor proporción de mujeres con APso (13 mujeres, 8 hombres) y mayor proporción de varones con Pso (13 hombres, 11 mujeres). Esta diferencia tampoco fue significativa ( $\chi^2 (2) = 1,16$ ;  $p = 0,559$ ).

En esta muestra concreta de estudio, no se pudo obtener evidencia significativa ( $\chi^2 (1) = 2,05$ ;  $p = 0,153$ ) de que la DM fuera un factor asociado a los pacientes con APso/Pso de reciente diagnóstico, ya que sólo dos sujetos del grupo control tenían DM.

En cuanto a la hipercolesterolemia, se observó que 3 pacientes presentaban dicha comorbilidad y ninguno del grupo control. Aunque no fue estadísticamente significativa ( $\chi^2 (1) = 3,10$ ;  $p = 0,078$ ), mostró una tendencia clínica cercana a la significación.

En el total de la muestra, sólo 10 sujetos eran fumadores activos (5 en controles y 5 en pacientes), y no se observó asociación significativa ( $\chi^2 (2) = 0,10; p = 0,951$ ).

Dentro del grupo de pacientes, se estudiaron el alelo HLA-B27 y el alelo HLA-CW6. En cuanto al HLA-B27, sólo un 4,4% ( $n = 2$ ) tenía dicho alelo positivo. En cambio, el alelo HLA-CW6 fue positivo en 77,8% ( $n = 35$ ) y negativo en 22,2% ( $n = 10$ ). Dado que en el grupo de controles no se determinaron dichos alelos, no se pudo aplicar el Chi-cuadrado, no pudiéndose establecer asociación significativa.

Entre las variables cuantitativas, sólo se observó una correlación estadísticamente significativa entre el grosor íntima-media carotídeo y el índice de masa corporal ( $r = 0,225; p = 0,033$ ), así como con el porcentaje de grasa corporal ( $r = 0,368; p < 0,001$ ). No se mostraron asociaciones estadísticamente significativas entre el grosor íntima-media carotídeo y la edad ( $r = 0,090; p = 0,398$ ), porcentaje de masa muscular ( $r = 0,163; p = 0,126$ ) y el grosor íntima-media femoral ( $r = 0,028; p = 0,794$ ).

### **8.8 Determinar los factores asociados al incremento del grosor de la íntima-media en carótidas y femorales en pacientes con APso de reciente diagnóstico**

Según el análisis realizado, el conjunto de variables analizadas se correlacionó de manera estadísticamente significativa,  $F (7, 37) = 18,3; p < 0,001$ , con el grosor íntima-media de las arterias carótidas. Sin embargo, como se indica en la tabla 3, la única variable significativa para el grosor íntima-media carotídeo fue el tiempo de evolución de la enfermedad psoriásica ( $p < 0,001$ ). Las demás variables (IMC, porcentaje de grasa corporal, porcentaje de masa muscular, alelo HLA-B27 y HLA-CW6) no mostraron asociación significativa. Aun así, se demostró que un 77,6% de la varianza del IMT carotídeo ( $R^2 = 0,776$ ) era explicable por las variables incluidas en el estudio.

**Tabla 3. Regresión lineal para el grosor íntima-media carotídeo.**

	Estimador	EE	t	p
<b>Edad</b>	2,48e-4	8,95e-4	0,277	0,783
<b>IMC</b>	0,00198	0,00184	1,079	0,288
<b>% grasa corporal</b>	2,24e-4	7,62e-4	0,294	0,771
<b>% masa muscular</b>	4,85e-4	8,09e-4	0,599	0,553
<b>Tiempo enfermedad psoriásica (meses)</b>	0,00708	8,10e-4	8,749	<b>&lt;0,001</b>
<b>HLA-CW6 (positivo-negativo)</b>	0,01957	0,01476	1,325	0,193
<b>HLA-B27 (positivo-negativo)</b>	-0,02077	0,02717	-0,765	0,449

En la tabla 4 se observa que, en cuanto al grosor íntima-media femoral, las variables no se demostraron estadísticamente significativas ( $F = 1,03$ ;  $gl = 7, 37$ ;  $p = 0,428$ ), y sólo se explicó el 16,3% de la varianza en los valores ( $R^2 = 0,163$ ).

**Tabla 4. Regresión lineal para el grosor íntima-media femoral.**

	Estimador	EE	t	p
<b>Edad</b>	0,00323	0,00161	2,0082	0,052
<b>IMC</b>	-0,00170	0,00331	-0,5143	0,610
<b>% grasa corporal</b>	-0,00163	0,00137	-1,1885	0,242
<b>% masa muscular</b>	1,12e-4	0,00145	0,0770	0,939
<b>Tiempo enfermedad psoriásica (meses)</b>	-2,79e-4	0,00145	-0,1920	0,849
<b>HLA-CW6 (positivo-negativo)</b>	-0,03594	0,02653	-1,3548	0,184
<b>HLA-B27 (positivo-negativo)</b>	-0,01479	0,04882	-0,3029	0,764

## 9. DISCUSIÓN

Los resultados muestran que los pacientes con APso de reciente diagnóstico presentaron mayor grosor íntima-media en comparación con los controles sanos. Este hallazgo alcanzó significación estadística a nivel carotídeo y fue clínicamente relevante, reforzando la hipótesis de que los pacientes con APso tienen mayor riesgo cardiovascular (medido ecográficamente con el IMT carotídeo y femoral) en comparación con pacientes sin APso y/o Pso, incluso desde etapas precoces del diagnóstico (transcurrido un tiempo inferior a 6 meses). Sin embargo, el grosor íntima-media femoral no mostró diferencias significativas.

En estudios anteriores (22), se observó un incremento de grosor íntima-media en pacientes con APso respecto a controles sanos, incluso tras ajustar por factores de riesgo cardiovascular, respaldando la ecografía carotídea como herramienta para evaluar el riesgo cardiovascular subclínico en dichos pacientes.

La presencia del alelo HLA-B27 y la ausencia del alelo HLA-CW6 mostraban una tendencia hacia mayor grosor íntima-media femoral, aunque no demostró ser estadísticamente significativo.

Se observó que el grosor íntima-media carotídeo en pacientes con APso no sólo era mayor respecto a controles, sino también frente a pacientes con Pso, teniendo un tamaño del efecto grande y, por lo tanto, siendo clínicamente relevante.

El tiempo de evolución de la enfermedad psoriásica se correlacionó de forma muy significativa con el grosor íntima-media carotídeo, lo que subraya el papel de la exposición prolongada a la inflamación como factor clave del aumento del riesgo cardiovascular subclínico en estos pacientes.

El estudio mostró una correlación positiva y estadísticamente significativa entre el IMC de los pacientes y el grosor íntima-media carotídeo, así como con el porcentaje de grasa corporal. Estos hallazgos respaldan que los pacientes con APso de reciente diagnóstico presentan mayor riesgo cardiovascular subclínico.

Sorprendentemente, el grosor íntima-media femoral no mostró diferencias estadísticamente significativas en los resultados entre pacientes y controles. A pesar de ello, se observó una tendencia inversamente proporcional entre la presencia del alelo HLA-CW6 y el grosor íntima-media femoral en el grupo de pacientes.

El análisis de las comorbilidades como el tabaquismo, la diabetes mellitus y la hipercolesterolemia no mostró diferencias relevantes significativamente, aunque si que se observó una tendencia hacia mayor prevalencia de hipercolesterolemia en los pacientes. Esto último, respaldaría la hipótesis que los pacientes con APso tienen mayor riesgo cardiovascular subclínico, sin embargo, la muestra representativa de hipercolesterolemia fue limitada para ser significativa.

Los hallazgos de este estudio coinciden con lo descrito en estudios previos donde se observó mayor grosor íntima-media en pacientes con APso en comparación con pacientes con otras espondiloartritis, por lo que confirmaban un incremento del riesgo cardiovascular subclínico en el grupo de pacientes con APso. (23, 24)

Otro estudio (25), también correlacionó el tiempo de evolución de enfermedad psoriásica cutánea con el grosor íntima-media carotídeo, cuyos hallazgos coinciden con los resultados del estudio presente.

La presencia del alelo HLA-CW6 mostró un efecto protector sobre el riesgo cardiovascular (19,20,26), demostrado como la tendencia inversamente proporcional de la presencia de dicho y el grosor íntima-media.

Respecto al tratamiento sistémico previo con Metrotrexate, hay estudios que han demostrado su efecto protector en términos cardiovasculares (27). En cambio, en este estudio los pacientes que habían recibido tratamiento previo con Metrotrexate presentaron, de manera significativa, mayor grosor íntima-media carotídeo respecto a los que habían recibido tratamiento tópico. La diferencia entre estudios podría deberse a la presencia de daño vascular desde el momento de inicio de la enfermedad.

En este estudio podría haber sesgos de selección de los sujetos ya que podrían tener comorbilidades desconocidas que podrían influir en el estudio de su riesgo cardiovascular y, por lo tanto, a los resultados de la investigación.

Otra limitación sería conocer si realmente hay asociación entre el grosor íntima-media y variables poco representadas en la muestra del estudio, como serían el tabaco, la DM y la hipercolesterolemia. Sin embargo, la hipercolesterolemia mostró una tendencia clínica a mayor proporción en pacientes. La muestra fue limitada para ser significativa en dichas variables, siendo así factores no relevantes en este estudio.

Asimismo, el alelo HLA-CW6 mostró una tendencia inversamente proporcional al grosor íntima-media femoral, aunque no fue estadísticamente significativa, por lo que sería interesante explorarlo en estudios con mayor tamaño muestral.

Los pacientes y controles estudiados tenían una media de 31 y 34 años, respectivamente. Por eso, no se pudo incluir la herramienta SCORE para evaluación del riesgo cardiovascular como variable, ya que todos presentaban un SCORE = 0.

Con el fin de evitar sesgos, las medidas ecográficas de los IMT han sido medidas con un ciego simple para el investigador, sin conocer si los sujetos eran pacientes o controles.

Una fortaleza del estudio fue la comparación de 2 grupos bien definidos apareados por variables relevantes. Además, la variable sexo estuvo bien balanceada entre los grupos, evitando así que fuera un factor de confusión.

El principal aporte del estudio es demostrar que los pacientes con artritis psoriásica presentan un incremento del riesgo cardiovascular subclínico desde el momento del diagnóstico, evidenciado con un mayor grosor íntima-media carotídeo ecográfico. Además, sugiere un efecto protector del alelo HLA-CW6 e incluye que el tiempo de evolución de la enfermedad psoriásica es determinante para la afectación vascular.

Dados los resultados, resulta importante realizar evaluaciones cardiovasculares precoces, mediante el estudio ecográfico del grosor íntima-media carotídeo, en pacientes con APso desde el momento del diagnóstico. Con esto, se podría seleccionar los pacientes con APso con mayor riesgo cardiovascular, adoptando un mejor manejo más adecuado y agresivo, con el objetivo de reducir la morbimortalidad cardiovascular asociada a la enfermedad. Además, procurar un manejo precoz e intenso de los factores inflamatorios y metabólicos asociados a la enfermedad permitiría mejorar el pronóstico y optimizar el tratamiento en estos pacientes, ralentizando consecuentemente el compromiso del grosor íntima-media.

Para estudios futuros, sería interesante ampliar la muestra para aumentar la potencia estadística del estudio y de las diferentes variables. De la misma manera, resultaría relevante incluir en el estudio a sujetos de mayor edad, pudiendo evaluar la herramienta SCORE y su correlación con el grosor íntima-media en pacientes de reciente diagnóstico. Hemos demostrado que en periodos muy precoces de la artritis psoriásica existe un incremento del grosor íntima-media, detectable en carótidas, no atribuible a la edad ni a otros factores demográficos que se traduce en un mayor riesgo cardiovascular. Si bien

era conocido que la artritis psoriásica incrementa el riesgo cardiovascular, este es el primer estudio que lo demuestra indirectamente en una población joven y de diagnóstico muy reciente. Nuestros hallazgos sugieren que el estudio del grosor íntima-media carotídeo debería hacerse de rutina una vez diagnosticada la artritis psoriásica y repetirla a lo largo del tiempo para evaluar el riesgo de nuestros pacientes. Además, es un estudio no invasivo, rápido y fácil de realizar en la propia consulta.

## 10. CONCLUSIONES

En relación a los resultados del estudio y respondiendo a los objetivos planteados, se puede concluir lo siguiente.

Existen diferencias significativas entre el grosor íntima-media en las arterias carótidas en pacientes con APso de reciente diagnóstico con respecto a controles sanos apareados por diferentes variables. Sin embargo, no se han demostrado diferencias significativas a nivel de la arteria femoral. Estos datos, respaldan la hipótesis inicialmente planteada, ya que los pacientes con APso de reciente diagnóstico presentan un incremento del riesgo cardiovascular desde estadios iniciales de la enfermedad, evidenciado ecográficamente mediante la medida del grosor íntima-media.

Asimismo, hay diferencias significativas entre el grosor íntima-media carotídeo de los controles frente a los pacientes con APso y frente a los pacientes con Pso. También es significativo al comparar los grosores íntima-media carotídeo de pacientes con APso frente a pacientes con Pso. En cuanto al grosor íntima-media de la arteria femoral, no se han demostrado diferencias significativas.

El tiempo de evolución de la enfermedad psoriásica ha resultado tener una correlación positiva muy fuerte con el grosor íntima-media carotídeo.

El tratamiento sistémico previo con Metotrexate ha sido relacionado con mayor grosor íntima-media carotídeo, siendo discutible como factor predisponente, y estando más relacionado al daño vascular inicial que presentan los pacientes con APso desde el diagnóstico.

Se ha observado una fuerte asociación entre el IMC y el porcentaje de grasa corporal de los pacientes con el grosor íntima-media carotídeo de los mismos. Por lo que, se respalda la importancia de los factores metabólicos en los pacientes con APso.

La presencia del alelo HLA-CW6 ha mostrado una tendencia inversamente proporcional al grosor íntima-media femoral, sugiriendo un efecto protector sobre el riesgo cardiovascular, aunque no ha sido estadísticamente significativa.

Parece relevante resaltar la importancia de valorar el riesgo cardiovascular en pacientes con APso desde el momento del diagnóstico, incluso en aquellos sin comorbilidades aparentes, con el objetivo de reducir la morbimortalidad cardiovascular en estos pacientes.

## 11. BIBLIOGRAFÍA

1. Veale DJ, Fearon U. The pathogenesis of psoriatic arthritis. *The Lancet*. junio de 2018;391(10136):2273-84. [acceso 20 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736%2818%2930830-4/fulltext>
2. López-Ferrer, Anna, Ana Laiz, i Lluís Puig. «Artritis psoriásica». *Medicina Clínica* 159, núm. 1 (juliol 2022): 40-46. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2022.01.024>.
3. Vanessa Ocampo D, Gladman D. Psoriatic arthritis. *F1000Research*. 20 de septiembre de 2019;8:1665. [acceso 11 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://f1000research.com/articles/8-1665/v1>
4. Stober, Carmel. «Pathogenesis of Psoriatic Arthritis». *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 35, núm. 2 (juny 2021): 101694. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.berh.2021.101694>.
5. Azuaga AB, Ramírez J, Cañete JD. Psoriatic Arthritis: Pathogenesis and Targeted Therapies. *Int J Mol Sci*. 3 de marzo de 2023;24(5):4901. [acceso 20 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/24/5/4901>
6. González CM, García-Aparicio AM, Marengo JL, Peiteado D, Fernández-Carballido C, Mulero J. Utilidad y aplicación en la práctica clínica de los criterios CASPAR. *Sociedad Española de Reumatología Clínica*. marzo de 2010;6:18-21. Disponible en: <https://www.reumatologiaclinica.org/es-utilidad-aplicacion-practica-clinica-criterios-articulo-S1699258X10000197>
7. Chandran, Vinod, Catherine T. Schentag, i Dafna D. Gladman. «7. Sensitivity of the Classification of Psoriatic Arthritis Criteria in Early Psoriatic Arthritis». *Arthritis Care & Research* 57, núm. 8 (15 desembre 2007): 1560-63. <https://doi.org/10.1002/art.23104>.
8. Vanessa Castro Coello, Rafael López Martínez, María González Guzmán, Mario Moreno Álvarez. *DAPSA. Reumatología al día*. 4 de julio de 2017;13(1):5. [acceso 3 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://reumatologiaaldia.com/index.php/rad/article/view/2952>
9. Verhoeven F, Prati C, Demougeot C, Wendling D. Cardiovascular risk in psoriatic arthritis, a narrative review. *Joint Bone Spine*. octubre de 2020;87(5):413-8. [acceso 20 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1297319X2030004X?via%3Dihub>
10. Ramírez J, Azuaga-Piñango AB, Celis R, Cañete JD. Update on Cardiovascular Risk and Obesity in Psoriatic Arthritis. *Front Med*. 8 de octubre de 2021;8:742713. [acceso 5 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2021.742713/full>
11. Markelova, E, D Novikova, T Korotaeva, E Loginova, I Kirillova, L Denisov, i D Karateev. «SAT0452 Influence of Antirheumatic Therapy Administered in Accordance with “Treat to Target” Principles on Heart Rate Variability and Cardiovascular Risk Factors in Patients with Active Early Psoriatic Arthritis». *Annals of the Rheumatic Diseases* 76 (juny 2017): 944. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-eular.5269>.
12. Kolliker Frers, Rodolfo A., Vanesa Cosentino, Julia Tau, Eduardo M. Kerzberg, Adriana Urdapilleta, Monica Chioconni, Nora Kogan, Matilde Otero-Losada, i Francisco Capani.

- «Immune-Mediated Inflammation Promotes Subclinical Atherosclerosis in Recent-Onset Psoriatic Arthritis Patients without Conventional Cardiovascular Risk Factors». *Frontiers in Immunology* 9 (26 febrero 2018): 139. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00139>.
13. Bodur H. Cardiovascular comorbidities in spondyloarthritis. *Clin Rheumatol.* 2023 Oct;42(10):2611-2620. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36512164/>
  14. Sans S, Fitzgerald AP, Royo D, Conroy R, Graham I. Calibración de la tabla SCORE de riesgo cardiovascular para España. *Rev Esp Cardiol.* mayo de 2007;60(5):476-85. [acceso 3 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://www.revespcardiol.org/es-calibracion-tabla-score-riesgo-cardiovascular-articulo-13106180>
  15. Saldarriaga Rivera LM, Ventura Ríos L, Hernández Díaz C, Pineda Villaseñor C. Medición del grosor de la íntima-media carotídea: utilidad y diagnóstico ecográfico de aterosclerosis subclínica en enfermedades reumáticas. Revisión de la literatura. *Rev Colomb Reumatol.* abril de 2016;23(2):92-101. [acceso 3 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-colombiana-reumatologia-374-articulo-medicion-del-grosor-intima-media-carotidea-S012181231600030X>
  16. Skare, Thelma Larocca, Guilherme Cortez Verceze, André Augusto De Oliveira, i Sonia Perreto. «Carotid intima-media thickness in spondyloarthritis patients». *Sao Paulo Medical Journal* 131, núm. 2 (abril 2013): 100-105. <https://doi.org/10.1590/S1516-31802013000100020>.
  17. Salecha, Akshay, Santh Kumar Bellamkonda, Haritha Samanthula, .Sujit Kumar Ponugoti, i Anusha Jakkampudi. «Ultrasonographic Evaluation of Subclinical Atherosclerosis in the Femoral and Carotid Arteries of Patients with Psoriasis». *Iranian Journal of Dermatology* 25, núm. 4 (deseembre 2022). <https://doi.org/10.22034/ijd.2020.233923.1115>.
  18. Baniaamam M, Heslinga SC, Konings TC, Handoko ML, Kamp O, van Halm VP, et al. Aortic root diameter is associated with HLA-B27: identifying the patient with ankylosing spondylitis at risk for aortic valve regurgitation. *Rheumatol Int [Internet].* 2022 Apr;42(4):683-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34729637/>
  19. Queiro, Rubén, Pablo Coto-Segura, Ignacio Braña, Marina Pino, i Stefanie Burger. «CW61: Potential Differences in the Cardiometabolic Risk Profile of Patients with Psoriatic Disease According to Their HLA-C\*06 Status». Editat per Luisa Brussino. *BioMed Research International* 2022, núm. 1 (gener 2022): 1451193. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2022/1451193>.
  20. Queiro, Rubén, Ignacio Braña, Estefanía Pardo, Marta Loredó, Stefanie Burger, Pablo González Del Pozo, Paula Alvarez, Eva Fernández-Bretón, Pablo Coto, i Eliecer Coto. «CW62: Influence of the HLA-Cw6 Allele and IFIH1/MDA5 Gene Variants on the Cardiometabolic Risk Profile of Patients with Psoriatic Disease». *Journal of Clinical Medicine* 13, núm. 3 (1 febrer 2024): 845. <https://doi.org/10.3390/jcm13030845>.
  21. Girisha, Banavasi Shanmukha, Shajahan Shibina, U Raghuraja, i K Subramanyam. «21. Carotid Intima-Media Thickness and Epicardial Fat Thickness Predict Precoronary Artery Disease Status in Psoriasis». *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology* 87 (9 març 2021): 357-63. [https://doi.org/10.25259/IJDVL\\_214\\_19](https://doi.org/10.25259/IJDVL_214_19).
  22. Galarza-Delgado D, Azpiri López J, Colunga Pedraza I, Flores Alvarado D, Ilizaliturri Guerra O, Frausto Lerma P, Zárate Salinas I, Pérez Villar A, Reyes Soto M, Lugo Pérez S, Garza Acosta A.

- Carotid Ultrasound Findings in Psoriatic Arthritis: A Case-control Study [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2020; 72 (suppl 10). <https://acrabstracts.org/abstract/carotid-ultrasound-findings-in-psoriatic-arthritis-a-case-control-study/>.
23. González-Juanatey C, Llorca J, Amigo-Díaz E, Dierssen T, Martín J, González-Gay MA. High prevalence of subclinical atherosclerosis in psoriatic arthritis patients without clinically evident cardiovascular disease or classic atherosclerosis risk factors. *Arthritis Rheum.* 2007;57(6):1074–1080. doi:10.1002/art.22874
  24. Eder L, Zisman D, Barzilai M, Peled N, Shpigelman A, Elias M, et al. Subclinical atherosclerosis in psoriatic arthritis: a case-control study. *J Rheumatol.* 2011;38(5):846–852. doi:10.3899/jrheum.100906
  25. Mehta NN, Azfar RS, Shin DB, Neimann AL, Troxel AB, Gelfand JM. Patients with severe psoriasis are at increased risk of cardiovascular mortality: cohort study using the General Practice Research Database. *Eur Heart J.* 2010;31(8):1000–1006. doi:10.1093/eurheartj/ehp567
  26. Talamonti M, Galluzzo M, van den Reek JM, De Simone C, Malagoli P, Chiricozzi A, et al. Role of HLA-C\*06 in clinical response to ustekinumab in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69(5):938–943.e3. doi:10.1016/j.jaad.2013.06.017
  27. Prodanovich S, Kirsner RS, Kravetz JD, Ma F, Martinez L, Federman DG. Methotrexate reduces incidence of vascular diseases in veterans with psoriasis or rheumatoid arthritis. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52(2):262–267. doi:10.1016/j.jaad.2004.08.007

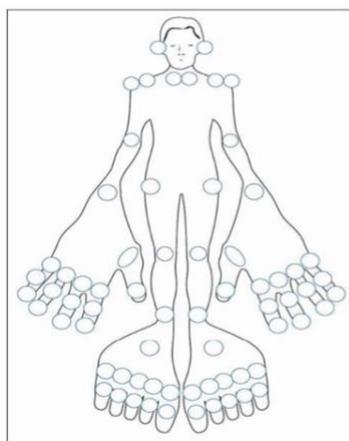
## 12. ANEXOS

### Anexo I. Criterios de clasificación CASPAR

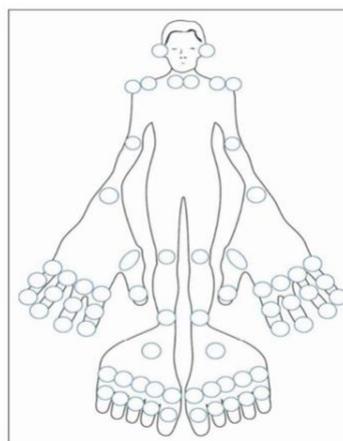
Criterios CASPAR (criterios de clasificación para la artritis psoriásica)

Enfermedad inflamatoria (articular periférica, vertebral o entesis) con >3 puntos de las siguientes cinco categorías:
Psoriasis actual (2), antecedente personal de psoriasis (1) o antecedente familiar de psoriasis (1)
Típica distrofia psoriásica de uñas (1)
Factor reumatoide negativo por cualquier método, excepto látex (1)
Dactilitis, ya sea actual (1) o antecedente de dactilitis registrado por un reumatólogo (1)
Evidencia radiográfica de formación de nuevo hueso yuxtaarticular (1), excluyendo formación de osteofito en radiografías simples de manos o pies

### Anexo II. Índice DAPSA (disease activity in psoriatic arthritis)



**NAD** (Nº Articulaciones Dolorosas/68)



**NAT** (Nº Articulaciones Tumefactas/66)

**PCR** (mg/dl)

**Actividad:** Valoración actividad enfermedad en la última semana por el paciente (0 - 10)

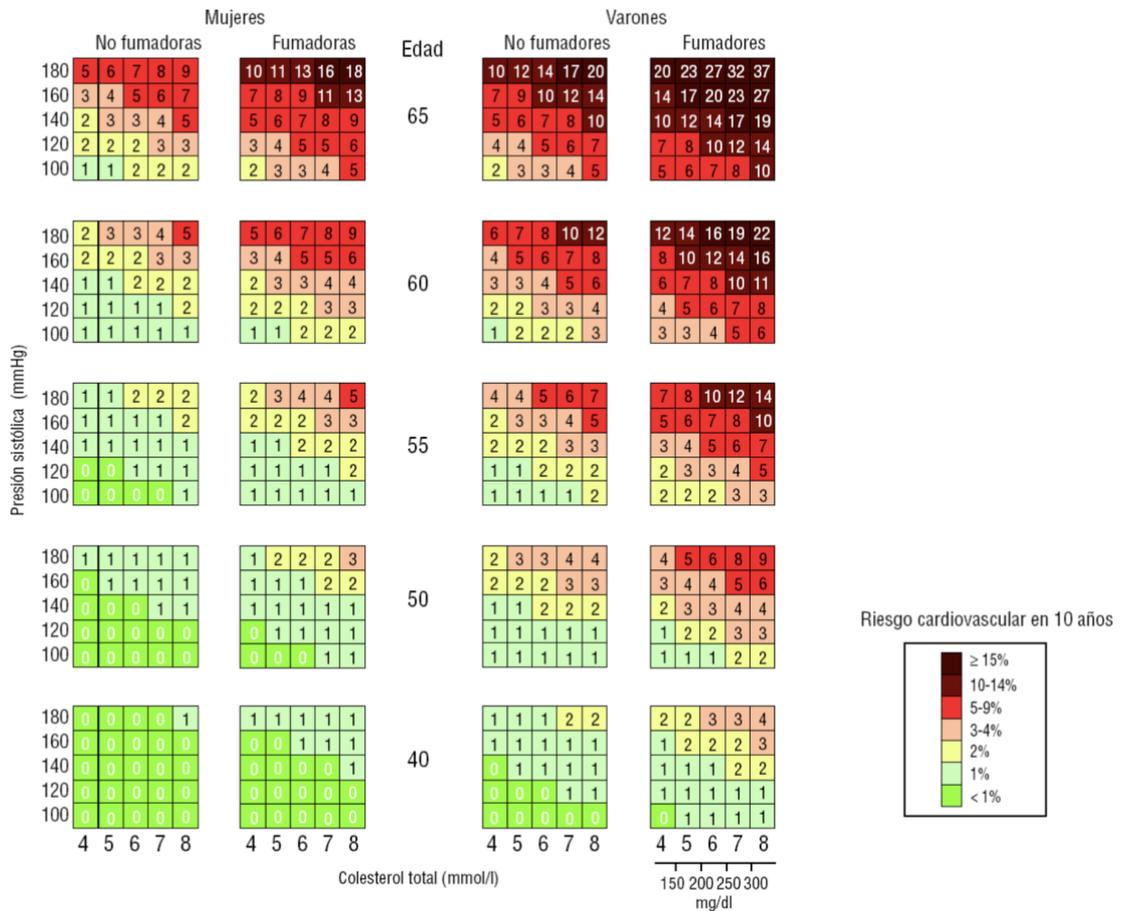
**Dolor:** Valoración nivel de dolor articular en la última semana por el paciente (0 - 10)

$$\mathbf{DAPSA = NAD + NAT + PCR + Actividad + Dolor}$$

- Estatus Actividad:**
- Remisión: 0-4
  - Act. Baja: 5-14
  - Act. Moderada: 15-28
  - Act. Alta: > 28

### Anexo III. Herramienta SCORE para el riesgo cardiovascular

Se muestra la tabla SCORE calibrada para España del riesgo estimado de mortalidad cardiovascular aterosclerótica en 10 años, para valores específicos de presión arterial sistólica y colesterol total, según hábito tabáquico, sexo y edad.



**Anexo IV. Tabla de variables**

<b>Variables</b>	<b>Tipo</b>	<b>Categorías o unidad de medida</b>	<b>Aclaraciones</b>
<b>Variables Dependientes</b>			
Grosor íntima-media	Cuantitativa continua	Milímetros (mm)	Dos decimales
<b>Variables Independientes</b>			
Artritis psoriásica y/o psoriasis cutánea	Cualitativa dicotómica	Si/No	
Edad	Cuantitativa discreta	De 20 a 45 años	
Sexo	Cualitativa nominal	Mujer, Varón	
Tiempo de enfermedad psoriásica (APso/Pso)	Cuantitativa discreta	En meses de evolución	
Peso	Cuantitativa continua	Kilogramos (kg)	Un decimal
Talla	Cuantitativa continua	Metros (m)	Dos decimales
IMC	Cuantitativa continua	Valores entre 18-30	Valor absoluto
Porcentaje grasa corporal	Cuantitativa discreta	Porcentaje (%)	Valor absoluto
Porcentaje masa muscular	Cuantitativa discreta	Porcentaje (%)	Valor absoluto
Tratamiento previo	Cualitativa nominal	Sistémico con Metrotrexate o tópico	
Tabaco	Cualitativa dicotómica	Si/No	
Hipercolesterolemia	Cualitativa dicotómica	Si/No	
Diabetes mellitus	Cualitativa dicotómica	Si/No	

## **Anexo V. Aprobación CEIm Hospital Universitario Ramón y Cajal**



### **Conformidad de la Dirección del HURvC**

La Dirección del Hospital Universitario Ramón y Cajal, visto el informe favorable emitido por el Comité de Ética de la Investigación que ha evaluado el estudio:

Título del Estudio:

**Validación del análisis informático de imágenes ecográficas musculoesqueléticas en reumatología**

**Protocolo versión 2.0 de 30 de abril 2022  
HIP/CI solamente aplicable a la Fase III, versión 2.3 de 19 mayo 2022**

CEI/CEIm evaluador: Hospital Universitario Ramón y Cajal.

Investigador Principal en el Hospital Universitario Ramón y Cajal: Dr. Carlos Antonio Guillén Astete (Reumatología)

Acepta la realización de dicho estudio en el centro, con estricta sujeción al protocolo aprobado y, cuando su ejecución implique algún ingreso o gasto específico, al contrato que se tendrá que formalizar al efecto a través de la entidad gestora: *Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Universitario Ramón y Cajal.*

Madrid a 23 de Mayo de 2022

El director gerente

GALVEZ MUGICA,  
MARIA ANGELES  
(AUTENTICACIÓN)

Firmado digitalmente por GALVEZ  
MUGICA, MARIA ANGELES  
(AUTENTICACIÓN)  
Fecha: 2022.05.23 14:22:37 +02'00'

p.d.f. de 7/05/2018  
Fdo. Dra M<sup>a</sup> Angeles Gálvez Múgica

## **Anexo VI. Consentimiento Informado**

### HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

Servicio/ Unidad: REUMATOLOGÍA

#### INTRODUCCIÓN:

Nos dirigimos a usted para informarle sobre su participación en el siguiente estudio de investigación:

- Evaluación del riesgo cardiovascular en la enfermedad psoriásica vs. controles.

Su participación es voluntaria y puede revocar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio en sus cuidados médicos. En caso de retirar el consentimiento para participar en el estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos.

#### FUNDAMENTO:

La enfermedad psoriásica, tanto cutánea como articular son capaces de incrementar el riesgo cardiovascular como efecto de la actividad inflamatoria crónica. Estas manifestaciones se pueden constatar mediante la exploración multidominio de distintos aspectos como el perfil lipídico, el IMC o el porcentaje de grasa corporal. Junto a estos métodos, recientemente se ha añadido el grosor intima-media como un método de evaluación del riesgo cardiovascular. Este método permite cuantificar el grosor de estas capas en arterias de interés como la carótida y la femoral. Para medir dicho grosor se utiliza un ecógrafo de alta resolución dotado de un software de medición de distancias convencional.

Esta técnica innovadora es de gran utilidad para establecer si existe o no un riesgo incrementado de enfermedad cardiovascular y por lo tanto se viene utilizando en pacientes con enfermedades inmunomediadas inflamatorias como la enfermedad psoriásica. Es por ello que entendemos por interesante comparar a pacientes recientemente diagnosticados de artritis psoriásica con controles libres de enfermedad, en términos del grosor de la íntima media para evaluar si existen cambios tan precoces como al momento del diagnóstico.

#### BENEFICIOS ESPERADOS E INCONVENIENTES:

Dando su permiso para guardar y analizar sus datos clínicos usted no obtiene un beneficio directo. El objetivo último es mejorar el conocimiento de la patología del maguito rotador y que en el futuro los pacientes puedan beneficiarse. Por su participación, le informaremos de todos los resultados que se obtengan en el estudio y de cualquier patología que se detecte en los estudios que llevaremos a cabo.

#### CONFIDENCIALIDAD:

Todos los datos recogidos para el estudio, procedentes de su Historia Clínica o facilitados por usted mismo, serán tratados con las medidas de seguridad establecidas en cumplimiento de la

Ley Orgánica 3/2018 de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales. Debe saber que tiene derecho de acceso, rectificación y cancelación de los mismos en cualquier momento para lo cual se puede poner en contacto con el investigador que se le indica en el siguiente apartado o con el Servicio de Atención al paciente del Hospital. Todos los datos serán incluidos en el fichero de investigación clínica del centro. Sólo aquellos datos de la historia clínica relacionados con la patología de estudio serán objeto de comprobación. Esta comprobación la realizarán los médicos investigadores del Servicio, responsables de garantizar la confidencialidad de todos los datos de las historias clínicas pertenecientes a los sujetos participantes en el estudio. Los datos recogidos estarán identificados mediante un código y sólo el investigador principal/colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica.

**OTROS ASPECTOS DE INTERÉS:**

En caso de necesitar cualquier información o por cualquier otro motivo no dude en contactar con los investigadores principales, Dr. Carlos Guillén Astete en el teléfono 913368240, ext 8751; o bien, con la siguiente persona de contacto: Servicio de REUMATOLOGÍA

Yo (nombre y apellidos) ..... He leído la hoja de información que se me ha entregado. He podido hacer preguntas sobre el registro. He recibido suficiente información sobre el registro. He hablado con: (nombre del investigador) .....

Comprendo que mi participación es voluntaria. Comprendo que puedo retirarme del estudio: 1º Cuando quiera.

2º Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el registro.

FECHA:

FIRMA DEL PARTICIPANTE:

FIRMA DEL INVESTIGADOR: